

NEBENWIRKUNGEN
DER ORALEN ANTIDIABETIKA
VOM SULFONYLHARNSTOFF-TYP

Eva-Maria Fach

1976

Aus der Forschergruppe Diabetes und der
III. Medizinischen Abteilung des
Krankenhauses München - Schwabing
Chefarzt: Professor Dr. Hellmut Mehnert

NEBENWIRKUNGEN DER ORALEN ANTIDIABETIKA
VOM SULFONYLHARNSTOFF - TYP

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der
Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität
zu München vorgelegt

von Eva-Maria Fach aus München

München 1976



Gedruckt mit Genehmigung des
Fachbereiches Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. Mehnert
Dekan: Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 18. Mai 1976



Gliederung

A) Einleitung

B) Wirkungsweisen

C) Pharmakologie und Toxikologie

Meinem Mann Aldo

und meinen Kindern Katja und Kilian

in Liebe gewidmet

1) Chlorpropid

2) Tripropid

3) Mibenzolamid

4) Mibenzolamid

5) Mibenzolamid

6) Mibenzolamid

D) Klinik der Mibenzolamid-Gruppe der Mibenzolamid-Gruppe

Allgemeine Wirkstoffe

I. Gastrointestinal-Trakt

1) Magen-Darm-Wirkstoffe

2) Laktose

3) Alkalische Wirkstoffe

II. Urogenital-System

1) Niere

2) Harnröhren-Effekte

unter Chlorpropid

III. Nervensystem

Gliederung

- A) Einleitung
- B) Wirkungsweise
- C) Chemie und Toxikologie
 - 1) Tolbutamid
 - 2) Carbutamid
 - 3) Chlorpropamid
 - 4) Glycodiazin
 - 5) Glibenclamid
 - 6) Glibornurid
 - 7) Glisoxepid
 - 8) Gliquidon
- D) Klinik der Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe

Allgemeine Verträglichkeit

I. Gastrointestinal-Trakt

- 1) Magen-Darm-Verträglichkeit
- 2) Leber
- 3) Alkoholunverträglichkeit

II. Urogenital-System

- 1) Niere
- 2) Antidiuretischer Effekt
unter Chlorpropamid

III. Nervensystem

IV. Endokrines System

- 1) Schilddrüse
- 2) Hypoglykämien

V. Gravidität und teratogene Wirkung

VI. Haut

VII. Hämatopoetisches System

VIII. Herz-Kreislauf-System

E) Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

A) Einleitung

Der Diabetes mellitus, der heute zu den häufigsten und am weitesten verbreiteten Erkrankungen der Welt zählt, wird, wenn eine diätetische Einstellung den BZ-Spiegel nicht genügend senkt, zusätzlich mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt. Zu diesen zählen außer den Biguaniden die Sulfonylharnstoffe.

Etwa ein Viertel aller Diabetiker, vorwiegend Erwachsenenenddiabetiker, steht unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Durch diese große Anzahl der diabetischen Patienten werden unangenehme Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen der Medikation schnell offenbar.

Da es sich beim Diabetes mellitus um eine chronische, d.h. nicht heilbare Krankheit handelt, sind Schäden, die bei Langzeittherapie vorkommen, besonders wichtig.

Nach nunmehr gut 20jähriger Behandlungserfahrung mit Sulfonylharnstoffen und der Tatsache, daß in den letzten Jahren neuere Präparate dieses Typs auf den Markt kamen, scheint es angezeigt, die Nebenwirkungen, die nach Kurzzeitmedikation, wie auch diejenigen, die nach Langzeittherapie auftraten, zusammenzustellen und zu diskutieren.

Im folgenden sollen Wirkungsweise, Chemie und Toxizitätsverhältnisse der wichtigsten in Deutschland sich im Handel befindenden Sulfonylharnstoffpräparate besprochen werden. Die Toxizitätsverhältnisse der seltener verordneten Mittel wie Acetohexamid, Tolazamid u.a. gleichen etwa denen von Tolbutamid und Carbutamid.

B) Wirkungsweise

Im Wirkungsmechanismus der verschiedenen Sulfonylharnstoffderivate besteht kein wesentlicher Unterschied. Im Vergleich der einzelnen Substanzen liegen wohl quantitative, nicht aber qualitative Unterschiede vor.

Alle Autoren sind sich darüber einig, daß wenigstens ein Teil funktionstüchtiges endokrines Pankreas vorhanden sein muß, um eine ausreichende blutzuckersenkende Wirkung durch die Sulfonylharnstoffe zu gewährleisten.

Unter der Sulfonylharnstoffeinwirkung kommt es im Tierexperiment zu β -Zellneubildungen, zu Steigerungen der Mitoserate der β -Zellen, zu Inselzellhyperplasie und zu Kernvergrößerungen der β -Zellen, was zu einer gesteigerten Insulinproduktion führt. Eine β -Zelldegranulation und eine Verminderung des Pankreasinsulingehaltes nach Gabe von Sulfonylharnstoffen sprechen für eine Stimulierung der Insulinsekretion. In der Höhe, in der das Pankreasinsulin abnimmt, steigt die insulinähnliche Aktivität im Serum, und zwar im Pfortaderblut mehr als im Blut der peripheren Gefäße.

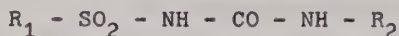
Ein auffallender Befund in Bezug auf die extrapankreatische Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist eine Zunahme des Leberglykogens. Sie ist hervorgerufen durch eine vermehrte Glukoseaufnahme und verminderte Glukoseabgabe durch die Leber; doch ist diese Wirkung der Sulfonylharnstoffe für den hypoglycämisierenden Effekt nicht entscheidend, was durch Versuche an hepatektomierten Tieren bewiesen wurde.

Die Ketogenese wird durch die Sulfonylharnstoffe gehemmt. Über das freigesetzte Insulin wirken die Sulfonylharnstoffe antilipolytisch am Fettgewebe und in der Leber.

Es herrscht Einigkeit der Autoren untereinander darüber, daß der wichtigste Effekt für die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe die Stimulierung der Insulinsekretion ist (9).

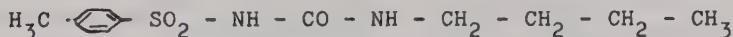
C) Chemie und Toxikologie

Die blutzuckersenkende Wirkungsgruppe der Sulfonylharnstoffderivate ist



1) Tolbutamid

N¹(4-Methyl-Benzolsulfonyl)-N²-Butylcarbamid
oder Tolbutamid hat die Summenformel
C₁₂H₁₈O₃N₂S und die Strukturformel



Seine durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis
ist 0,5 - 1,5 g.

Toxizität:

Die akute Toxizität DL₅₀ von Tolbutamid beträgt
0,7 g/kg i.v. oder 1,8 g/kg oral bei der Maus,
0,775 g/kg i.v. oder 2,5 g/kg oral bei der
Ratte (3).

Das Vergiftungsbild durch toxische Dosen der
Sulfonylharnstoffe ist uncharakteristisch; der
Blutzucker bleibt normal oder steigt an.
Die Tiere sterben in einem kurz dauernden

Streckkrampf, wobei infolge von Atemlähmung und Kreislaufstillstand schließlich der Tod eintritt (2).

Die chronische Toxizität ist bei Tolbutamid sehr gering. Bei therapeutischer Dosierung ist bei Tolbutamid wie auch bei den anderen Sulfonylharnstoffen keine toxische Wirkung zu sehen (1). Bei chronischen Toxizitätsstudien an Ratten über fünf Monate mit einer Dosis zwischen 0,5 g/kg und 1 g/kg wurden keine pathologischen Veränderungen an den Organen festgestellt. Eine leichte Verfettung der Leber wurde bei einer Dosis über 1 g/kg/Tag gefunden. Bei einer Dosierung von 4 g/kg starben 80 % der behandelten Tiere innerhalb der ersten acht Tage.

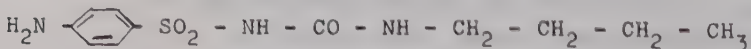
Herdförmige Tubulusdegenerationen an der Niere wurden beim Kaninchen unter Langzeitgaben von hohen Tolbutamiddosen beobachtet.

Bei Mäusen und Fischen konnten Mißbildungen nach hohen Gaben Tolbutamid festgestellt werden (12, 13, 14).

2) Carbutamid

N¹-sulfanilyl-N²-n-butyl-carbamid oder Carbutamid hat die Summenformel

C₁₁H₁₇C₃N₃S und die Strukturformel



Carbutamid war das erste blutzuckersenkende Medikament der Sulfonylharnstoffreihe.

Es hat außer der blutzuckersenkenden Wirkung als Sulfonamid mit Depotwirkung einen bakterio-
statischen Effekt gegenüber grampositiven und
gramnegativen Bakterien. Seine durchschnitt-
liche tägliche Erhaltungsdosis ist 0,5 - 1,0 g.

Toxizität:

Die akute Toxizität DL_{50} von Carbutamid beträgt
bei der Maus 1,5 g/kg i.v. und 4,0 g/kg oral,
bei der Ratte 1,0 g/kg i.v. und 10,3 g/kg oral
(3).

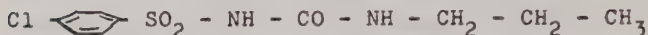
Die chronische Toxizität liegt bei Carbutamid,
wenn es in einem Vielfachen der Therapiedosis
angewendet wird, am höchsten.

Bei chronischer Fütterung von 1 g/Tag Carbutamid
starben zwei junge Hunde nach 39 Tagen, ein
ausgewachsener Hund nach 63 Tagen an Hämorrhagien.
Der Prothrombinspiegel war erheblich gesunken (11).
Bei chronischen Toxizitätsversuchen an Ratten,
wobei 0,3 g/kg Carbutamid verabreicht wurden,
beobachtete man eine geringe Fetteinlagerung in
der Leber (6), ebenso kam es zu einer Atrophie
der Samenkanälchen bei der Ratte.

Wie nach Tolbutamid werden auch bei Carbutamid
herdförmige Nierentubulusdegenerationen beim
Kaninchen gesehen. Mißbildungen sind nach Carbut-
amid häufiger als nach Tolbutamid. Bei einer
Dosis von 0,6 - 0,9 g/kg bei der Ratte beträgt
die Mißbildungsrate 25 % (8).

3) Chlorpropamid

N-Propyl-3-p-chlor-benzol-Sulfonylharnstoff
oder Chlorpropamid hat die Summenformel
 $C_{10}H_{13}O_3SN_2Cl$ und die Strukturformel



Seine durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis ist 0,25 - 0,5 g.

Toxizität:

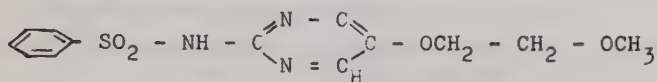
Seine akute Toxizität ist ähnlich der des Tolbudamid. Die DL_{50} bei der Maus ist 0,5 g/kg i.v. und 1,7 g/kg oral, bei der Ratte 0,6 g/kg i.v. und 2,4 g/kg oral.

Zu chronischen Toxizitätsstudien wurden an Hunde von 6 bis 20 Monate 150 mg/kg/Tag verabreicht. Die Leber zeigte hierbei keinerlei histologisch nachweisbare pathologische Veränderungen, die Leberfunktionsproben blieben unverändert. Auch zeigte sich keine morphologische Schädigung an Follikelreifung, Spermiogenese und Hämatopoese. Einige Tiere zeigten gelegentlich ataktische Symptome oder Muskelschwäche. Tägliche Gaben von 250 mg/kg bei der Ratte lösten Wachstumsstillstand aus.

4) Glycodiazin

2-Benzolsulfonamido-5(β-methoxy-äthoxy)-pyrimidin
oder Glycodiazin hat die Summenformel

$C_{13}H_{15}N_3O_4S$ und die Strukturformel



Seine durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis
ist 0,5 - 1,5 g.

Obwohl Glycodiazin nicht zu den Sulfonylharn-
stoffen zählt, sondern ein Sulfapyrimidin-
derivat ist, gleicht es den Sulfonylharnstoff-
derivaten in seiner Wirkung und in seinem
Wirkungsmechanismus.

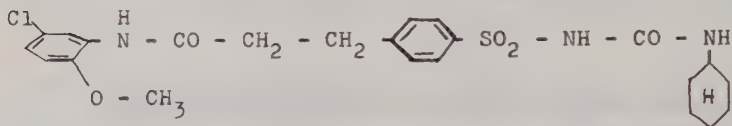
Toxizität:

Seine akute Toxizität DL_{50} beträgt bei Mäusen
oral 5,3 g/kg, i.v. 1,48 g/kg, bei der Ratte
oral 2,85 g/kg und 2,0 g/kg i.v.

Die chronische Toxizität des Glycodiazins ist
ebenfalls gering. In chronischen Verträglich-
keitsversuchen an Ratten wurde die Mortalität
erst durch tägliche Dosen von 1 g/kg deutlich
beeinflusst. Bei einer Langzeitdosierung von
120 mg/kg starb von zwölf Hunden ein Tier an
einer Granulozytopenie. Bei einer Langzeit-
dosierung von 240 mg/kg starben von sechs Hunden
zwei. Histologisch wurde eine Herzmuskeldegenera-
tion gefunden. Bei teratologischen Untersuchungen
an Mäusen und Ratten konnten durch Glycodiazin
keine Mißbildungen erzeugt werden.

5) Glibenclamid

N-4 β -(2-Methoxy-5-chlorbenzamido)-aethyl -
benzoe-sulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff
oder Glibenclamid hat die Summenformel
 $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ und die Strukturformel



Seine durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis
ist 0,0025 - 0,015 g.

Toxizität:

Die DL_{50} liegt per os bei Maus, Ratte und
Meerschweinchen bei 15 g/kg, bei Hund und
Kaninchen bei 10 g/kg Körpergewicht.

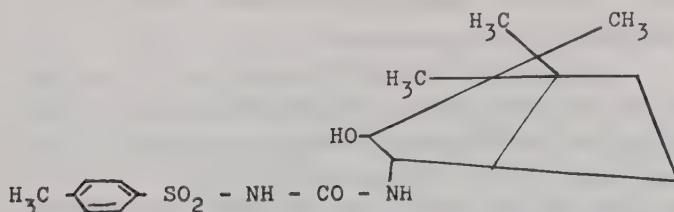
Zur Prüfung der subchronischen Toxizität
erhielten Ratten bis zu 2000 mg/kg Körper-
gewicht Glibenclamid über 45 Tage. Ebenso
wurden Prüfungen der chronischen Toxizität
an 480 Ratten bis zu 18 Monaten (bis 200 ppm
Glibenclamid täglich) und an 88 Hunden (bis
20 mg/kg Glibenclamid täglich) durchgeführt.

Die folgenden Untersuchungen - hämatologische,
klinisch-chemische Serum- und Harnanalysen,
Untersuchungen der verschiedensten Organe,
Augenhintergrunduntersuchungen und Erhebungen
des neurologischen Zustandes - ergaben keinen
Hinweis auf irgendeine schädigende Wirkung von
Glibenclamid (5).

Für teratologische und Fertilitätsuntersuchungen wurde Mäusen, Ratten und Kaninchen Glibenclamid durch die Schlundsonde zugeführt, und zwar wurden an Ratten zwischen dem 7. und 16. Tag der Schwangerschaft 0,2 bis 2000 mg/kg Glibenclamid und an Kaninchen 0,035 bis 350 mg/kg verabreicht. Hierbei boten sich keine Anhaltspunkte für eine teratogene Wirkung (4).

6) Glibornurid

1-([1R]-2-endo-Hydroxy-3-endo-bornyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-harnstoff oder Glibornurid hat die Summenformel $C_{19}H_{26}O_4N_2S$ und die Strukturformel



Seine durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis ist 0,0125 - 0,075 g.

Toxizität:

Wegen der geringen Toxizität der Substanz konnte die orale DL_{50} nicht bestimmt werden. Nach Versuchen von Lorch (7) liegt sie bei Maus und Ratte über 16000 mg/kg.

Bei Untersuchungen zur subakuten Toxizität wurden während sechs Wochen an Ratten 2000 mg/kg und an Hunde 200 mg/kg oral zugeführt. Es ließen sich keinerlei toxische Wirkungen erkennen bei den enzymatischen, hämatologischen und histologischen Untersuchungen sowie bei den Urinanalysen.

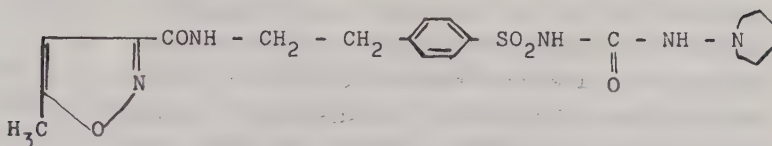
Das gleiche stellte man bei der Prüfung der chronischen Toxizität fest, bei der drei Gruppen von je vier Ratten über 26 Wochen täglich 70, 200 und 700 mg/kg Glibornurid per os erhielten und an drei Gruppen von je vier Hunden 50, 100 oder 200 mg/kg Glibornurid über den gleichen Zeitraum appliziert wurden.

Ebenso wurden an drei Gruppen von je sechs Hunden über 52 Wochen 50, 100 oder 200 mg/kg verabreicht. Es wurde jeweils eine vierte Tiergruppe ohne Medikation mitgetestet.

Lediglich bei einigen Hunden, die außerordentlich empfindlich auf Sulfonylharnstoffderivate reagieren, fanden sich cholestatische Leberveränderungen und eine nicht signifikante Erhöhung des Schilddrüisengewichts. Es handelte sich hierbei ausschließlich um Hunde, die sehr hohe Dosen von 200 mg/kg Körpergewicht erhalten hatten.

7) Glisoxepid

1-(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)-3-{p-[2-(5-methyl-isoxazol-3-carboxamido)-äthyl]-phenyl-sulfonyl}-harnstoff oder Glisoxepid hat die Summenformel $C_{20}H_{27}O_5N_5S$ und die Strukturformel



Seine durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis ist 0,002 - 0,016 g.

Toxizität:

Bei der akuten Toxizitätsprüfung lag die DL_{50} bei Ratten und Mäusen höher als 10 g/kg, bei Katzen und Kaninchen höher als 4 g/kg und bei Hunden höher als 2 g/kg Körpergewicht.

In subakuten Versuchen an Mäusen, Ratten und Kaninchen wirkt Glisoxepid weder embryotoxisch noch teratogen.

In subchronischen und chronischen Toxizitätsuntersuchungen von 14 bzw. 78 Wochen Dauer wurden Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag per os an Ratten verabreicht und symptomlos toleriert.

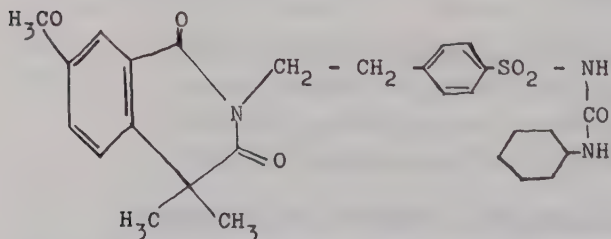
Klinisch-chemische Tests während der Versuchsdauer und die nach Versuchsende durchgeführten makroskopisch- und mikroskopisch-anatomischen Untersuchungen gaben keinen Hinweis auf substanzbedingte Funktionsstörungen bzw. Organ- oder

Gewebeveränderungen.

In chronischen Toxizitätsstudien an Hunden über 52 Wochen mit Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag per os zeigten sich vereinzelt zwischen dem 145. und 253. Versuchstag Konvulsionen, von der 15. Versuchswoche an eine verstärkte Salivation, zwischen der 8. und 16. Woche eine passagere Erhöhung der Serumglutamatpyruvattransaminase im Blut und eine vorübergehende leichte Anämie. Die nach Versuchsabschluß durchgeführte Autopsie ergab keine substanzbedingten Organschäden, jedoch zeigten sich die Schilddrüsen und Prostatae nach Verabreichung der höchsten Versuchsdosis vergrößert (10).

8) Gliquidon

1-Cyclohexyl-3-[(p-[2-(3,4 dihydro-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-2(1 H)-isochinoly)äthyl]phenyl)sulfonyl]harnstoff oder Gliquidon hat die Summenformel $C_{27}O_6H_{32}N_3S$ und die Strukturformel



Seine durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis ist 0,015 - 0,120 g.

Toxizität:

Bei einer einmaligen peroralen Verabreichung von Gliquidon an Ratten und Mäuse bis zu 15 g/kg Körpergewicht und an Hunde bis zu 10 g/kg konnte eine DL_{50} nicht bestimmt werden, da alle Tiere ohne Zeichen einer Schädigung überlebten.

Bei i.v. Zufuhr des Natrium-Salzes von Gliquidon lag die DL_{50} bei der Maus bei 300 mg/kg, bei der Ratte bei 210 mg/kg Körpergewicht.

In subakuten Toxizitätsversuchen mit Gliquidon an Ratten über drei Monate wurden täglich 20, 200 und 2000 mg/kg per Schlundsonde zugeführt, an Hunde wurden 1,5 oder 25 mg/kg in Gelatinekapseln verabreicht. Die hämatologischen und blutchemischen Untersuchungen ließen keinen schädigenden Einfluß der Substanz erkennen. Die verabreichten Substanzmengen wurden von beiden Tierarten gut vertragen. Es veränderten sich auch bei Versuchen, wobei die Substanz über 18 Monate per os gereicht wurde, weder klinische Parameter, noch zeigte sich ein Anhalt für pathomorphologische Befunde, die mit der Substanzaufnahme in Zusammenhang gestanden hätten.

D) Klinik der Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe

Allgemeine Verträglichkeit:

Es steht fest, daß Tolbutamid neben den Sulfonylharnstoffen der neueren Generation die wenigsten Nebenwirkungen auslöst und nur sehr selten zu schwerwiegenden Komplikationen führt.

Auch das Glycodiazin zeigt nur sehr selten unerwünschte Nebenwirkungen. Bei Carbutamid-medikation zeigt sich etwa eine doppelt so große Häufigkeit an Nebenreaktionen. Am häufigsten, jedoch, muß man wohl mit Nebenwirkungen bei der Anwendung von Chlorpropamid rechnen (23, 33, 37, 41). Auch steigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit der Höhe der Dosis eines der Sulfonylharnstoffderivate.

Doch kann man nach einer nunmehr 20jährigen Behandlungserfahrung mit Sulfonylharnstoffen sagen, daß unerwünschte Nebenwirkungen, vor allem solche schwererer Art, sehr selten sind.

So mußte die Behandlung mit

Tolbutamid	bei 1,0 - 1,7 % der Patienten
Carbutamid	bei 3,0 - 5,0 % der Patienten
Chlorpropamid	bei 5,0 - 8,0 % der Patienten

wegen Nebenwirkungen beendet werden (26).

Die allgemeine Verträglichkeit der Sulfonylharnstoffe der neueren Generation wie Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon ist sehr gut. Bei Glibenclamid traten nur bei 1,46 % der

Patienten Nebenerscheinungen auf, die zum Absetzen des Medikamentes Anlaß gaben (39).

Die Höhe der Prozentzahlen, die einen notwendigen Abbruch der Behandlung mit Glisoxepid ausmachte, lag bei 1,15 % (30).

0,8 % der Patienten, die mit Glibornurid behandelt worden waren, benötigten einen Therapieabbruch (10) und 0,6 % der Patienten, deren Therapie mit Gliquidon lief. Der Hauptgrund, der einen Therapieabbruch verlangte, war bedingt durch das Auftreten von Nebenerscheinungen von seiten der Magen-Darm-Verträglichkeit.

I. Gastrointestinal-Trakt

1) Magen-Darm-Verträglichkeit

Eine der Hauptursachen, die zum jeweiligen Therapieabbruch eines der Sulfonylharnstoff-derivate zwingen, wird bedingt durch das Auftreten von Magen-Darm-Unverträglichkeiten. Vor allem zu Beginn der Therapie klagt ein Teil der Patienten über Völlegefühl, Aufstoßen, Übelkeit bis Brechreiz, Meteorismus, Diarrhoe, selten auch Obstipation und Appetitlosigkeit; doch sind diese Beschwerden sehr subjektiv. Dabei zeigt sich, daß Patienten mit einer Magen-anamnese häufiger an Nebenerscheinungen dieser Art leiden (18, 23, 33, 37, 41, 35, 50).

So treten nach Tolbutamid etwa bei 0,5 % der Patienten Magen-Darm-Unverträglichkeiten auf (16).

Bei Glycodiazin werden von etwa 2,5 % der Patienten gastrointestinale Beschwerden angegeben (5), jedoch bei Reduktion der Dosis wird meist Beschwerdefreiheit erzielt (46). Kirtley (31) berichtet bei über 7000 Patienten, die mit Carbutamid behandelt wurden, von 81 Patienten, daß sie unter Beschwerden, die den Magen-Darmtrakt betrafen, gelitten haben.

Am häufigsten, etwa bei 5 % bis 10 % der Patienten, die unter Chlorpropamidtherapie stehen, wird über gastrointestinale Störungen berichtet (6).

Unter Glibenclamid wird nur von 0,52 % der Patienten über Magen-Darm-Unverträglichkeitserscheinungen, die zum Absetzen des Medikaments führten, berichtet (39), bei Gliquidon waren es 0,3 % der Patienten, bei Glibornurid 0,51 % der Patienten und bei Glisoxepid 0,71 % der Patienten (30).

Meist gingen die Beschwerden nach einigen Tagen ohne symptomatische Behandlung zurück. Die Gabe der Tabletten nach dem Essen oder die eventuelle Gabe von Antacida wirkt sich günstig aus, da eine mögliche Ursache der Beschwerden eine reflektorisch bedingte erhöhte Magensäuresekretion sein kann (7, 28, 43).

Neben der Stimulierung der Säuresekretion wird auch über eine Erhöhung der Motorik berichtet (7, 28).

Fraglich ist, ob die Sulfonylharnstoffe Einfluß auf Ulcera haben. Gelfand (22) berichtet über zwei Patienten, die nach längerer Behandlung

mit 1 - 2 g Tolbutamid täglich Magenblutungen infolge einer Reaktivierung von abgeheilten Magenulcera bekommen haben. Auch berichtet Alpert (1) von zwei Patienten, daß unter Chlorpropamidtherapie bzw. Tolbutamidbehandlung je ein Magenulcus perforiert sei.

Da ein kausaler Zusammenhang zwischen der Sulfonylharnstofftherapie und einem Auftreten von Ulcera nicht erwiesen ist, stellt eine Ulcusanamnese keine Kontraindikation dar, jedoch ist ein möglicher Zusammenhang immer zu berücksichtigen.

Veränderungen der Darmbakterienflora vor allem zu Beginn der Therapie wurden unter Carbutamid nachgewiesen, und zwar waren E.coli vermindert und Enterokokken vermehrt, ebenso wurden häufig "Fremdkeime" gefunden. Nach ca. dreimonatiger gleichbleibender Behandlung entwickelte sich die Bakterienflora wieder zur Norm zurück (3).

2) Leber

Wie durch bioptische und autoptische Untersuchungen als gesichert gilt, haben die Sulfonylharnstoffderivate - mit Ausnahme des nicht mehr verwendeten Metahexamid - keine hepatotoxische Nebenwirkung (41, 26, 32, 34). Die im Tierversuch festgestellte Verschlechterung des Bromthaleintestes (44), die besonders bei pankreatektomierten Hunden ausgeprägt war (38), wurde zum Teil auch am Menschen beobachtet; dieser Test normalisierte sich jedoch nach längerer Behandlung wieder und wurde bei weitem nicht immer bestätigt (41, 40).

Die im Tierexperiment beobachteten Einflüsse auf Enzymaktivitäten unter weit höheren Dosen, als sie in der Therapie angewandt werden (14, 55, 15, 8), konnten am Menschen nicht bestätigt werden (32, 54, 25, 30). Es wird lediglich mitunter über eine leichte Erhöhung der alkalischen Phosphatase (38, 41) und des Serumamylase-spiegels berichtet (57), jedoch bei weitem nicht von allen Untersuchern beobachtet.

Konnte auch keine direkte toxische Nebenwirkung auf die Leber unter der Sulfonylharnstoff-therapie festgestellt werden, so ist doch auf die, wenn auch sehr selten vorkommende, allergotoxische Reaktion des Lebergewebes zu achten, nämlich auf die mit Ikterus einhergehende cholestatische Hepatose.

Das Krankheitsbild tritt meist innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn auf; auch werden häufig neben der cholestatischen Hepatose Hauterscheinungen und Eosinophilie beobachtet (27, 48, 53, 9). Die Patienten klagen meist erst über Müdigkeit, Mattigkeit und gastro-intestinale Beschwerden wie Übelkeit, Bauchkrämpfe, manchmal auch Erbrechen. Nach einigen Tagen oder schon zu Beginn der Erkrankung tritt neben oft quälendem Juckreiz ein Ikterus an Haut und Schleimhäuten auf. Vereinzelt wurde eine Vergrößerung der Leber festgestellt.

Die nur wenig erhöhten Transaminasenwerte als Ausdruck einer Leberzellschädigung, die erhöhte alkalische Phosphatase und die Hyperbilirubinämie

sprechen für einen Verschlußikterus. Bei der Leberbiopsie findet man im histologischen Präparat umschriebene Zellnekrosen, von Gallenthromben verschlossene Gallenkapillaren, Fetttröpfchen in den Leberzellen und vergrößerte periportale Felder, die von Entzündungszellen durchsetzt waren (45, 2, 51).

Die meisten Fälle von cholestatischer Hepatose werden unter Chlorpropamidtherapie beschrieben (9, 13, 27, 48, 53, 45), weit weniger unter der Medikation mit Carbutamid (12, 19). Unter Metahexamid (36), Tolazamid (20) und Acetohexamid (24) wurde über je ein bzw. zwei Fälle von cholestatischer Hepatose berichtet.

Der Verlauf der cholestatischen Hepatose auf Grund einer Sulfonylharnstofftherapie ist im allgemeinen gutartig, jedoch wurden auch Fälle mit tödlichem Ausgang unter der Therapie mit Chlorpropamid und Carbutamid beobachtet (19, 12, 17).

So gut wie keine allerge-toxische Nebenwirkung auf die Leber hat Tolbutamid. Ikterus, der während der Therapie aufgetreten war, konnte als Hepatitis oder maligner Gallengangsverschluß verifiziert werden (29, 26). Lediglich Collens (13) beschreibt das Aufflackern einer akuten cholestatischen Hepatose unter Tolbutamid, nachdem der Patient vorher schon mit Chlorpropamid sensibilisiert war.

Absetzen des jeweiligen Präparates führte schnell zur Besserung des Krankheitsbildes. Meist waren

innerhalb von vier Wochen Ikterus und cholestatische Hepatose abgeklungen. Die extrem selten verbliebene Erhöhung des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase wiesen auf die Gefahr des Übergangs der Erkrankung in ein chronisches Stadium und schließlich in eine biliäre Zirrhose hin.

Unter Glycodiazin und den Sulfonylharnstoffen der neueren Generation wie Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon wurden keine Fälle von Ikterus oder cholestatischer Hepatose beschrieben. Geringgradige Veränderungen der Aktivitäten der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase, die vereinzelt unter der Therapie mit Glibenclamid beobachtet wurden, waren immer reversibel und machten in keinem Fall das Absetzen der Therapie notwendig.

Unter Chlorpropamid (56) und unter Tolbutamid (47) ist je ein Fall von hepatischer Porphyrie beschrieben worden, der mit Hauterscheinungen und massiver Ausschwemmung von Uroporphyrin im Urin einherging. Nach Absetzen des Präparates gingen die jeweiligen Symptome zurück.

Ob eine Besserung einer schon bestehenden Fettleber durch die Tolbutamidbehandlung hervorgerufen wird, ist sehr umstritten (26). Jedoch wurde von Schmitt (49) nach dreimonatiger Therapie mit Tolbutamid bei 66,6 % der Patienten, deren Leberverfettung weniger als 50 % betrug, und sogar bei 86,7 % der Patienten mit einer Leberverfettung über 50 % eine Besserung festgestellt. Bei Patienten mit schon fibrotischem

und zirrhotischem Umbau des Lebergewebes ist ein Rückgang der Verfettung nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten zu beobachten.

3) Alkoholunverträglichkeit

Als eine klinisch harmlose Nebenwirkung kann die herabgesetzte Alkoholtoleranz, die bei einem Teil der mit Sulfonylharnstoffpräparaten behandelten Diabetikern auftritt, angesehen werden. Die Erscheinungen sind wie beim Antabuseffekt Flush, Wärme, Übelkeit, konjunktivale Gefäßinjektion, Gleichgewichtsstörungen, Tachycardie und Tachypneu.

Der Effekt beruht auf einer Hemmung der Acetaldehyddehydrogenase und somit einer Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut; gleichzeitig wurde eine Hemmung des Serotoninabbaus beobachtet (42). Tolbutamid hindert in vitro die Alkoholhydrogenase und die Acetaldehyddehydrogenase (41). Am häufigsten wurden Alkoholunverträglichkeitserscheinungen unter Chlorpropamid gesehen (21, 42, 52); sie nehmen bei den älteren Präparaten von Carbutamid (33, 41) zu Tolbutamid (11) ab. Verminderte Alkoholtoleranz wurde unter Glycodiazin lediglich einmal beschrieben (4).

Alkoholunverträglichkeitsreaktionen im Sinne eines antabusähnlichen Effektes wurden unter den Sulfonylharnstoffen der neueren Generation höchst selten beobachtet, wohl eine Folge der bis zu 1000fach niedrigeren Dosierung dieser Präparate.

II. Urogenital-System

1) Niere

Während eine direkte toxische Nebenwirkung auf die Niere unter therapeutischen Dosen der Sulfonylharnstoffe nicht vorkommt, wurde unter Carbutamid, wenn auch sehr selten, im Rahmen allergischer Reaktionen anderer Organe eine Mitbeteiligung der Nieren gesehen. Proteinurien, Kristallurien und Zylindrurien wurden festgestellt. In schweren Fällen traten Oligurie bis Anurie auf (1, 6, 5). Eine Verschlechterung einer schon bestehenden Nephropathie unter Carbutamidtherapie ist möglich (9). Pathologisch-anatomisch wurde eine Quellung der Tubulusepithelien der Nieren gesehen (7, 8).

Nach Absetzen der Therapie bilden sich die allergischen Erscheinungen im allgemeinen zurück. Wegen der langen Halbwertszeit des Carbutamids kann mit einer Aufhebung der Nierenfunktionsstörungen erst innerhalb ein bis drei Wochen gerechnet werden. Rezidive sind in diesem Zeitraum möglich (3). Unter der Therapie mit anderen Sulfonylharnstoffen, insbesondere denen der neueren Generation, wurden keinerlei Nebenwirkungen in Bezug auf die Niere gesehen.

Bei den beiden in den USA beobachteten nephrotischen Syndromen unter Tolbutamid-Therapie läßt sich wohl ein zufälliges Zusammentreffen zweier Krankheiten vermuten (8, 10), wobei es sich im ersten Fall um eine akute Nephritis, im zweiten um die Auswirkung einer bestehenden Herzinsuffizienz gehandelt haben dürfte (4).

2) Antidiuretischer Effekt unter Chlorpropamid

Lediglich bei der Behandlung mit Chlorpropamid ist an den antidiuretischen Effekt des Medikaments zu denken, der durch Zufall bei einem Patienten, der an einem Diabetes mellitus erkrankt war und gleichzeitig einen bestehenden idiopathischen Diabetes insipidus hatte, entdeckt wurde. Bei einer Überdosierung des Chlorpropamids bei gleichzeitig bestehendem Diabetes insipidus kam es zu Wasserretention, Hyponatriämie und Zeichen der Wasserintoxikation (11). Dagegen treten Hyponatriämie und Wasserintoxikation bei Behandlung des Diabetes mellitus mit Chlorpropamid meist nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer Nephropathie auf (2, 12), worauf bei einer Therapie mit diesem Präparat geachtet werden sollte.

III. Nervensystem

Mitunter kommt es bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zu leichten Nebenreaktionen von seiten des ZNS. Unter der Therapie mit Tolbutamid wird neben Kopfschmerzen, in 1 % bis 2 % der Fälle (10), manchmal gleichzeitig über Schwindel, Benommenheit, Ohrensausen, leichtere Koordinationsstörungen und Nystagmus geklagt (1, 16).

Über gelegentliche Kopfschmerzen, Schwindelzustände und Parästhesien wird in wenigen Fällen unter der Behandlung von Glisoxepid berichtet (9). Die Beschwerden treten meist nur zu Beginn der Behandlung auf und klingen nach kurzer Zeit trotz Therapieweiterführung wieder ab. Die Ursache der Beschwerden ist nicht geklärt.

Allergisch-hyperergische Reaktionen des Nervensystems kommen sehr selten vor. Sie sind nur für Carbutamid (11, 6, 14) und Chlorpropamid (8) beschrieben worden, wobei bei letzterem Präparat allergische Erscheinungen vorwiegend auf den Nervus opticus konzentriert sind. So wird über Opticusneuritiden berichtet, die zu Sehverschlechterung und Gesichtsfeldausfällen geführt haben sollen (5, 7, 12).

Bei Gabe von Carbutamid wurden bei einem Patienten Parästhesien der Wangen, der Zunge und des linken Beines beobachtet, bei dem auch die ophthalmologische Untersuchung ein beiderseitiges Papillenödem mit radiären Blutungen am Papillenrand ergab. Nach Absetzen des Präparates trat eine Besserung des Befundes ein (15).

Domanowsky (4) berichtet über einen Fall einer fortschreitenden aufsteigenden Polyneuritis, die das Bild einer Landry'schen Paralyse bot. Sie begann nach erst dreiwöchiger Therapie mit Carbutamid bei einer Patientin, deren Zustand sogar lebensbedrohlich wurde. Im weiteren Verlauf bildete sich die Paralyse bis auf eine schlaffe Parese der Beine zurück. Doch dürfte ein derart schwerer Verlauf einer Polyneuritis ein Ausnahmefall sein.

Ein Fall einer hyperergischen Reaktion, die mit einer akuten Dermatitis begann, ging in eine letal verlaufende Encephalitis über (2); bei diesem Fall ist jedoch eine Nebenwirkung des Carbutamids anzuzweifeln, eher scheint es sich um gleichzeitig verlaufende Erkrankungen zu handeln.

Bei einem zweiten letal verlaufenden Fall, der dem Carbutamid angelastet wird, bestand ein hochgradiges Hirnödem (13).

Es ist jedoch bei der Beurteilung der Nebenwirkungen auf das Nervensystem vor allem zu beachten, daß neuritische Symptome bei Patienten, die schon lange Diabetiker sind, gehäuft vorkommen (3). Eine kurze Dauer des Diabetes mellitus, eine auf Carbutamid als Allergienachweis positive Lämpchenprobe und das Zurückgehen der Erscheinungen weisen auf eine allergische Reaktion von seiten des ZNS hin.

Die anderen sich im Handel befindlichen Sulfonylharnstoffe scheinen keine Nebenwirkung auf das ZNS zu haben.

IV. Endokrines System

1) Schilddrüse

Neben ihrer Hauptwirkung auf den Inselzellapparat der Bauchspeicheldrüse haben die Sulfonylharnstoffe auch eine Nebenwirkung auf die Schilddrüse im Sinne eines thyreostatischen Effekts.

Im Tierversuch kam es bei der Gabe des 30- bis 40fachen von therapeutischen Dosen Carbutamid zu einer Zunahme des Schilddrüsengewichtes und zu einer Hemmung der Schilddrüsenfunktion (1, 2, 25). Es hat sich gezeigt, daß die Radiojodaufnahme der Schilddrüse vermindert, der Serumspiegel des PBJ niedriger als die Normwerte und das Serumcholesterin erhöht sind.

Jedoch wurde auch am Menschen ein leichter thyreostatischer Effekt festgestellt, der am häufigsten bei Carbutamid, weniger bei Chlorpropamid und Tolbutamid auftritt (17, 26, 23, 36, 21).

Unter Glycodiazin, Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon in therapeutischen Dosen wurde bis jetzt kein hemmender Effekt auf die Schilddrüse gesehen. Im Tierversuch konnte bei hohen Dosen Glibenclamid eine strumigene Eigenschaft beobachtet werden (9).

Meist bleibt die Reduktion der Schilddrüsen-tätigkeit ohne klinische Bedeutung. Neben uncharakteristischen Symptomen wie körperliche und geistige Abgespanntheit und ein allgemeines Krankheitsgefühl weisen leichtes Frieren und kalte, trockene Haut, schwer auslösbare Reflexe und EKG-Veränderungen im Sinne einer Niedervoltage auf eine Hypothyreose hin (33, 38, 41, 40, 20, 37). Das verminderte PBJ und der Abfall der Radiojodaufnahme geht ohne Bildung einer Struma einher (44, 19).

Das Auftreten einer Hypothyreose ist sowohl abhängig von der Dauer der Therapie als auch der Höhe der Dosis. Es ist jedoch zu beachten, daß die meisten "Hypothyreosen" nur auf Grund eines Abfalls der PBJ-Werte diagnostiziert wurden. So berichtet Hunton (20), daß von 220 Diabetikern, die mindestens sechs Monate mit Chlorpropamid bzw. Tolbutamid behandelt worden waren, 13,4 % eine Hypothyreose - Serum PBJ-Spiegel unter 4 ug % - ausbildeten, und Portioli (37) berichtet,

daß 3 % von 200 Patienten mit Anzeichen einer Schilddrüsenunterfunktion beobachtet wurden, die ein bis sieben Jahre mit Tolbutamid behandelt worden waren.

Bei Gaben an ältere Menschen von 1 g Carbutamid täglich über 20 Wochen zeigte sich keinerlei Beeinflussung der Jodaufnahme der Schilddrüse, bei 2 g täglich über den gleichen Zeitraum sank die Radiojodaufnahme schon erheblich. Bei einer Gabe von 4 g Carbutamid über vier Tage sank die Radiojodaufnahme auf 25 % des Ausgangswertes, bei 3 g auf 47 % des Ausgangswertes.

McGavack (29) hat auch die Beeinflussung des Tolbutamids auf die Jodaufnahme der Schilddrüse untersucht. So reduziert sich die Jodaufnahme der Schilddrüse bei einer Gabe von 4 g Tolbutamid über vier Tage auf 70 % des Ausgangswertes (30). Kaum eine Beeinflussung der Schilddrüsenaktivität beobachtete dagegen Corsini unter der Therapie mit Carbutamid und Tolbutamid, von denen er an je 15 Patienten zwei Monate lang 2 g täglich gab (11).

Roberts (38), Scharf (39) und Schless (40, 41) berichten über insgesamt fünf Fälle, bei denen es zu Hypothyreosen unter Tolbutamid- bzw. Chlorpropamidtherapie gekommen war; jedoch waren nach Absetzen des Medikaments die Symptome zurückgegangen und nach längerer Zeit die Labor-Normalwerte für die Schilddrüsenfunktion erreicht.

Von Interesse ist, daß bei einigen Patienten nach plötzlichem Absetzen des Sulfonylharnstoffderivates es zum sogenannten Rebound-Effekt kommt, d.h. zum Überschießen der Jodaufnahme bzw. zur Erhöhung des Serum-PBJ-Spiegels über den Ausgangswert hinaus (8). Trotz der Gabe von therapeutischen Dosen Carbutamid (27) und Tolbutamid (33) wird von jedem Medikament über je einen Fall von Myx-ödem berichtet, bei denen sich nach Absetzen der Therapie die reduzierte Schilddrüsenaktivität sogleich steigerte, ohne jegliche spezifische Behandlung der Schilddrüseninsuffizienz.

Jedoch sollte beim Auftreten einer Hypothyreose unter Sulfonylharnstofftherapie eine Hypothyreose hypophysären oder dienzephalen Ursprungs ausgeschlossen werden, ebenso ist an Jodmangel oder eine primäre Schilddrüsenerkrankung zu denken, auch sollte eine evtl. Gabe von anderen Medikamenten mit thyreostatischem Effekt und eine mögliche Überdosierung von Thyreostatika berücksichtigt werden (3).

2) Hypoglykämien

Nicht als Nebenwirkung im eigentlichen Sinne, sondern als überschießende Reaktion der gewünschten Wirkung sind Hypoglykämien zu werten, die unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen auftreten können. Solche Hypoglykämien können schon bei therapeutischen Dosen der jeweiligen Sulfonylharnstoffe auftreten. Verhältnismäßig häufig sind hypoglykämische Erscheinungen verschiedenen Schweregrades zu Beginn der Therapie

mit dem sehr stark wirkenden Glibenclamid (13) bekannt geworden. Damals lag die Häufigkeit bei ca. 1,6 % der mit Glibenclamid behandelten Fälle (34). Auch sind schwere Hypoglykämien mit tödlichem Ausgang beschrieben worden (10, 18), außerdem ein Fall eines 15jährigen Knaben mit einer Glibenclamid-Intoxikation (1000 mg), der erfolgreich behandelt werden konnte (24). Doch auch bei diesem Präparat, das die höchste Anzahl von aufgetretenen Hypoglykämien aufweist, handelt es sich nicht um eine echte Nebenwirkung, sondern um den Ausdruck der Wirksamkeit des Präparates. Ursache dieser Hypoglykämien sind häufig eine falsche Indikationsstellung, die allein nach dem Schweregrad des Diabetes mellitus zu stellen ist, und eine zu hoch dosierte Behandlung. Notwendig ist es, zu beachten, daß Patienten, die mit Diät allein oder mit Diät und einem weniger stark wirkenden oralen Antidiabetikum gut eingestellt sind, bei dieser Therapie belassen werden (32).

Andererseits kann bei gezielter Indikationsstellung die Therapie mit Glibenclamid ohne Gefahr einer Hypoglykämie durchgeführt werden (6, 22, 32). Bei weitem nicht so häufig ist die Hypoglykämiegefahr bei anderen, ebenfalls neueren Antidiabetika. So mußte bei Glibornurid während der klinischen Prüfungen an 3000 Patienten nur in vier Fällen die Therapie wegen hypoglykämischer Zustände ausgesetzt werden. Eine bedrohliche Hypoglykämie mit zentralnervösen Symptomen bestand in keinem Fall. Genauso günstig in Bezug auf Hypoglykämien lauten die Ergebnisse der Langzeitstudien an ca. 3500 Patienten, die als Therapie

Gliquidon erhalten hatten. Bei drei Patienten mußte wegen leichter hypoglykämischer Zustände die Therapie umgesetzt werden.

Zum Therapieabbruch wegen leichter bis mittelgradiger Hypoglykämien kam es bei den über 2250 Patienten, die in klinischer Prüfung mit Glisoxepid behandelt wurden, in nur 0,53 % der Fälle. Nur eine einzige Hypoglykämie war von kurzer, durch i.v. Glucoseinfusion prompt zu behebender Bewußtlosigkeit begleitet. Weitere Hypoglykämien traten bei dieser Patientin nach Dosisreduzierung nicht mehr auf (7).

Unter den Sulfonylharnstoffderivaten der älteren Generation treten Hypoglykämien häufiger bei den Präparaten auf, die eine lange biologische Halbwertszeit von ca. 35 - 40 Stunden haben - hier sei vor allen Dingen Chlorpropamid genannt, seltener ist dies der Fall bei Carbutamid - und daher eine größere Kumulationsneigung besitzen als Tolbutamid, das eine biologische Halbwertszeit von nur vier bis acht Stunden hat (14, 16). Schwere Hypoglykämien unter blutzuckersenkenden Sulfonamidderivaten sind sehr selten (5). So traten bei einer Langzeitstudie, bei der über 9000 Patienten mit Tolbutamid behandelt wurden, nur bei ca. 2,6 % der Patienten leichte Symptome einer Hypoglykämie auf. Doch wurden auch schon schwerste Hypoglykämien nach therapeutischen Dosen beobachtet, die letal verliefen (12, 28). Auch sind Suizide durch Überdosen oraler Antidiabetika bekannt geworden (42).

Da die Anzahl der funktionstüchtigen Inselzellen des Pankreas für den Wirkungsgrad der Sulfonylharnstoffderivate ausschlaggebend ist, ist die Möglichkeit und das Ausmaß einer Hypoglykämie von dieser Tatsache mit abhängig. Deswegen ist es auch verständlich, daß nicht-diabetische Patienten, die Sulfonylharnstoffe z.B. wegen einer Multiplen Sklerose erhalten haben, protrahierte Hypoglykämien erlitten (43, 45).

Andere Faktoren, die eine Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoffen begünstigen, sind ernährungsabhängig. Patienten, deren Stoffwechsellage mit Diät allein gut eingestellt wäre, Patienten, die trotz diätetischer Behandlungsangaben nicht genügend Kohlenhydrate zuführen und solche, deren Stoffwechsellage sich infolge einer Gewichtsreduktion bessert, zeigen häufiger hypoglykämische Reaktionen. Auf Grund möglicher ungewollter diätetischer Unzulänglichkeiten treten bei alten Patienten häufiger Hypoglykämien auf (4).

Weiterhin neigen Patienten zu Hypoglykämien, bei denen Sulfonylharnstoffe wegen bestehender schwerer Leber- oder Nierenerkrankungen langsamer abgebaut bzw. ausgeschieden werden. Auch die Gabe anderer Medikamente wie Cumarine, Sulfaphenazol u.a. verstärkt bei gleichzeitiger Verabreichung von Sulfonylharnstoffen den blutzuckersenkenden Effekt und erhöht somit die Gefahr einer Hypoglykämie (14). So traten unter Glibornurid bei einer Patientin, die gleichzeitig unter Anti-koagulantientherapie stand, hypoglykämische Beschwerden auf (15).

Die hypoglykämischen Erscheinungen reichen von uncharakteristischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Zittern, Schweißausbrüchen, sowie Herzklopfen und Heißhunger bis zu Verwirrtheitszuständen, Sprachstörungen, Hemiparesen, pathologischen Sehnenreflexen und Bewußtlosigkeit. Vor allen Dingen bei älteren Patienten muß man differentialdiagnostisch an einen apoplektischen Insult denken. Beweisend für eine Hypoglykämie ist immer der erniedrigte Blutzucker. Die Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen zeigen häufig einen protrahierten Verlauf, so daß eine Klinikeinweisung unumgänglich notwendig ist. Auch lassen sich bei einmaliger i.v. Glucosegabe und Absetzen des Präparates die Symptome der Hypoglykämie nicht auf Dauer beheben. So sind Hypoglykämien bis zu einer Dauer von 96 Stunden beobachtet worden (12).

Bei möglichst rasch nach Eintreten der Hypoglykämie einsetzender ausreichender Glucosezufuhr kommt es in den meisten Fällen zur völligen Aufhebung der hypoglykämischen Erscheinungsbilder; dennoch wurden einzelne Todesfälle beschrieben (12, 31, 35).

V. Gravidität und teratogene Wirkung

Ein teratogener Effekt der Sulfonylharnstoffe wird seit Beginn der Therapie mit diesen Pharmaka angenommen, er ist jedoch in keiner Weise erwiesen. Die Annahme stützt sich auf Tierversuche.

So waren bei Ratten, an die am neunten und zehnten Tag der Gravidität Tolbutamid bzw. Chlorpropamid gegeben wurde, an 41 % der Neugeborenen, deren Mütter Tolbutamid bekommen hatten, und an 37 % der Neugeborenen, an deren Mütter Chlorpropamid verabreicht worden war, multiple Mißbildungen zu sehen (9).

Dieser teratogene Effekt wurde auch bei Tierversuchen mit Carbutamid festgestellt. Bei teratologischen Untersuchungen im Tierversuch bot sich kein Anhalt für eine teratogene Wirkung bei Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon. An schwangeren Diabetikerinnen, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, stieg die Konzentration des Präparates beim Foeten um das Sieben- bis Achtfache gegenüber der mütterlichen Blutkonzentration (10). Wenn auch Autoren über Fälle mit foetaler Mißbildung (1, 2, 7) und über Fälle von Fruchttod (8, 4) berichten, so stehen ihnen gegenüber doch zahlreiche Fälle, in denen keine Mißbildungen gesehen wurden (11, 3, 6). Auch wird von Jackson berichtet, daß die Rate perinataler Sterblichkeit von Kindern diabetischer Mütter, die mit Chlorpropamid behandelt worden waren, bei 65 % liegt (6).

Ist auch die teratogene Wirkung der Sulfonylharnstoffe nicht erwiesen, so sollte doch der Insulinbehandlung während der Schwangerschaft der Vorzug gegeben werden (5).

VI. Haut

Hauterscheinungen beim Diabetes mellitus sind keineswegs eine Seltenheit. Vor allem das häufige Auftreten des Pruritus vulvae läßt zwingend an das Vorliegen eines Diabetes mellitus denken. Die Häufigkeit der Hauterscheinungen ist u.a. auf den veränderten Zuckergehalt der Zellen, auf die durch die Stoffwechselstörung veränderte Reaktion auf exogene Reize und die erhöhte Kapillarpermeabilität zurückzuführen. Diese Gegebenheiten zeigen daher eine besondere Bereitschaft der Haut, allergisch bedingte Erscheinungen aufzuweisen (12).

Allergisch bedingte Hautmanifestationen zeigen sich unter Carbutamid, das wegen der NH_2 -Gruppe in p-Stellung als Sulfonamid gilt, in 3 % - 6 % - 11 % der Fälle (21, 4, 24, 26), unter Chlorpropamid in 3 % - 5 % der Fälle (15, 26). Unter Tolbutamid und Glycodiazin wiesen schließlich nur um 1 % der Patienten Hautallergien auf (34, 4). Glibenclamid rief nur bei 0,47 % der Patienten Hauterscheinungen hervor (25), Glibornurid bei 0,16 %, Glisoxepid bei 0,22 % und Gliquidon bei 0,1 % der Patienten (19).

Allergische Hauterscheinungen treten meist innerhalb des ersten Behandlungsmonates mit dem jeweiligen Präparat auf, doch sind auch weit später einsetzende Allergiereaktionen beschrieben worden (27, 23). Die Erscheinungen sind überaus mannigfaltig. Sie reichen vom einfachen Pruritus über papullöse, scarlatinöse und bullöse Exantheme, urticarielle und petechiale Eruptionen, zu

Dermatiden vom leichtesten Grad bis zum schwersten exfoliativen Erscheinungsbild (33, 13, 14, 8, 7, 17, 37, 23, 5, 22).

Besonders schwere Hauterscheinungen, wie das Auftreten eines Lyell-Syndroms unter Carbutamidbehandlung (30), eines Stevens-Johnson-Syndroms unter Chlorpropamid (38, 34) und generalisierten exfoliativen Dermatitiden bei Chlorpropamidtherapie (10) und Carbutamidgabe (32) mußten mit Antihistaminika und Glucocorticoiden behandelt werden, während bei leichteren Fällen von Hautallergien das Absetzen des Präparates genügt. Unter Tolbutamid, das über ein Jahr lang verabreicht wurde, bildete sich eine Alopecia totalis aus (1).

Eine Reaktion, die vor allem für Sulfonamide charakteristisch ist, ist das photo-allergische Arzneimittel-exanthem. Es zeigt sich dabei ein Exanthem an lichtexponierten Stellen, das durch Oxydationsprodukte, die bei der Belichtung der Haut entstanden sind, hervorgerufen wird. Diese Oxydationsprodukte scheinen die eigentlichen Antigene der Photoallergie zu sein (6).

Diese Photosensibilität ist vor allem bei Carbutamid beschrieben worden (6, 11, 18, 29, 35, 37, 16, 20), doch wurde sie auch bei Chlorpropamidtherapie gesehen (15, 16). Unter Tolbutamidbehandlung wurde bisher über keinen Fall von Photoallergie allein berichtet, nur ein Fall einer Porphyria cutanea tarda, die ja auch mit Photosensibilität einhergeht, wurde bekannt (28).

Es ist bei den Sulfonylharnstoffderivaten zu beachten, daß es neben der Allergie einem einzelnen Präparat gegenüber auch zu Allergie gegenüber mehreren oder allen Medikamenten dieser Gruppe kommen kann, einer sogenannten Kreuzallergie (3, 36, 31).

Wenn auch die meisten allergischen Hauterscheinungen leicht und vorübergehend sind, so ist doch zu beachten, daß sie Schädigungen anderer Organe vorausgehen können (2, 9).

VII. Hämatopoetisches System

Bei der Beurteilung von Nebenwirkungen auf die blutbildenden Organe ist vor allen Dingen zu beachten, daß Abweichungen gegenüber Normwerten schon durch die andersgeartete Stoffwechselsituation gegeben sein können. Diese Veränderungen beziehen sich vor allem auf die Gerinnungsfaktoren, Thrombocyten- und Leukocytenzahlen (39). Andere hämatologische Veränderungen liegen bei Diabetikern nicht signifikant höher als bei stoffwechselgesunden Menschen. Es ist auch zu bedenken, daß die Anzahl der Mitteilungen über einen schädigenden Einfluß der Sulfonylharnstoffe auf das hämatopoetische System in keinem Verhältnis zu der weiten Verbreitung der Sulfonylharnstoffe steht. Doch sollten Blutbildkontrollen einschließlich der Zählung der Thrombocytenzahlen wegen des möglichen Auftretens von allergotoxischen Erscheinungen auf das Knochenmark innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung durchgeführt werden. Hauterscheinungen,

Anginen, auch allgemeine Schwäche, können auf eine Knochenmarksschädigung hinweisen und sollten zu wiederholten Blutbildkontrollen Anlaß geben (1, 28, 31, 34, 42, 43, 45).

Auch eine Eosinophilie kann nach Ansicht einiger Autoren hinweisend auf eine allergotoxische Reaktion des blutbildenden Systems sein (10, 18). Am häufigsten wurden allergisch bedingte Veränderungen und Schädigungen des hämatopoetischen Systems bei der Behandlung mit Carbutamid gesehen. Die Erscheinungen reichten von leichten Leukopenien, die unter der Behandlung zurückgingen (1, 4, 16), bis zu Agranulocytosen und Knochenmarksaplasien, die bei einem Teil der Patienten ad exitum führten (3, 1, 10, 18, 28, 30, 31, 43, 44, 45, 20). Sofortiges Absetzen des Carbutamids, antibiotischer Schutz, Gaben von Cortison und kreislaufstützenden Mitteln sowie Bluttransfusionen waren die Therapie; einige Fälle von Agranulocytose konnten so ausgeheilt werden (1, 34, 40, 42, 45, 32, 15, 9). Fast allen diesen Agranulocytosen gingen die oben erwähnten Hautveränderungen, Anginen oder eine signifikante Eosinophilie voraus. Diese schweren Schädigungen im granulopoetischen System wurden meist innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen der Behandlung manifest (1, 15, 9, 28, 31, 34, 30, 40, 43, 44, 45). Doch sind auch Fälle von Agranulocytosen beschrieben worden, die nach einem wesentlich längeren Behandlungszeitraum aufgetreten waren (1, 3, 18).

Eher um eine toxische Knochenmarksschädigung als um einen allergisch-bedingten Schaden scheint es

sich bei den Fällen unter Tolbutamidtherapie zu handeln, die nach einem längeren Behandlungszeitraum aufgetreten waren (6, 5, 8, 17). Bei einem dieser Fälle kam es unter einer zunehmenden aplastischen Anämie zu einem letalen Ausgang (17), ein anderer Fall von aplastischem Syndrom ging in seinem Endstadium in eine Myeloblastenleukämie über. Schneider (36) berichtet über eine tödlich verlaufene Monocytenleukose nach zweijähriger Tolbutamidbehandlung. Doch konnte in diesem Fall kein ursächlicher Zusammenhang bewiesen werden.

Leukopenien leichteren Ausmaßes unter der Therapie mit Carbutamid und Tolbutamid normalisierten sich meist trotz Weiterführung der Therapie. War ein Absetzen der Medikation erforderlich, so stiegen die Leukocytenzahlen auch ohne weitere Therapie auf Normwerte (12, 21, 22, 37, 16, 4).

Auch berichten einige Autoren über unter der Therapie mit Carbutamid und Tolbutamid aufgetretene Thrombocytopenien (16, 7, 33, 21, 37, 41, 39). Es wird lediglich von vier Patienten berichtet, die während einer Carbutamidtherapie spontan eine thrombocytopenische Purpura entwickelten (33, 21, 4).

Ausgesprochen selten wird über eine Beeinflussung des erythrocytären Systems unter Sulfonylharnstofftherapie berichtet. Nur Kirtley (21) berichtet über sechs Fälle akuter Anämie unter Carbutamidbehandlung, die bei seiner Studie an 7193 Diabetikern aufgetreten waren.

Beim Auftreten von Anämien während Sulfonylharnstofftherapien ist zu bedenken, daß eine schlechte Stoffwechseleinstellung und chronische Infekte auszuschließen sind, da auch diese als Ursache für die Anämie möglich sind (39).

Bei Chlorpropamid liegt die Rate allergotoxischer Schäden auf das blutbildende System wohl niedriger als bei Carbutamid, jedoch höher als bei Tolbutamid. Es wurde über vier Fälle von Agranulocytose berichtet, die alle ad exitum kamen (19, 38, 46, 27). Bell (2) sah einen Patienten, bei dem Infiltrationen von Granulocyten in die Lunge kombiniert mit einer peripheren Neuritis und einer generalisierten Polyarthritits infolge einer Allergie auf Chlorpropamid bestanden. Auch wurden Thrombocytopenien und eine thrombocytopenische Purpura beschrieben (14, 26, 11, 13, 25, 29), wobei eine direkte toxische Reaktion des Chlorpropamids an den Blättchen oder den Megakaryocyten diskutiert wird (26). Eine Normalisierung wurde durch Absetzen des Medikaments bzw. zusätzliche Prednisongaben erreicht (13).

Auch unter Chlorpropamid wurden nur zwei Fälle einer Reaktion des erythrocytären Systems bekannt. Logue (23) berichtet über eine akute intravaskuläre Hämolyse, bei der jedoch zu bedenken ist, daß im Patientenserum Ig G Antikörper gegen Chlorpropamid gefunden wurden. Beim zweiten Fall handelt es sich um eine Erythrocyten-Aplasie, die nach Absetzen der Chlorpropamidtherapie wieder verschwand (35).

Unter Glycodiazin sind keine Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System bekannt; es wird nur von einem Fall einer thrombocytopenischen Purpura berichtet (24).

Von den neueren Sulfonylharnstoffderivaten wie Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon sind keine klinisch relevanten hämatologischen Veränderungen beobachtet worden, doch sind periodische Blutbildkontrollen bei Dauerbehandlung zu empfehlen.

VIII. Herz-Kreislauf-System

Übereinstimmend wurde in verschiedenen Veröffentlichungen, die die Frage eventueller Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe auf das Herz-Kreislauf-System erörtern, keine Beobachtung hinsichtlich einer Veränderung der Blutdruckverhältnisse, der klinischen Überprüfung der Herzfunktion und der Auswertung der EKG's vor, während und nach längerer Einnahme von Sulfonylharnstoffpräparaten gemacht (6, 1, 3, 15).

So war die Veröffentlichung einer prospektiven Studie, die an zwölf amerikanischen Universitäten durchgeführt wurde und die sich mit der Auswirkung verschiedener Therapieformen auf das Gefäßsystem befaßte, alarmierend, da bei der Patientengruppe, die mit Tolbutamid behandelt wurde - verglichen mit einer Placebogruppe und zwei Gruppen von Patienten, von denen die eine mit einer Insulinstandarddosierung, die andere mit einer variablen Insulindosis behandelt wurden - eine signifikant höhere Rate kardiovaskulärer Todesfälle aufgetreten war (16).

Dieses Ergebnis veranlaßte die amerikanischen Ärzte und Statistiker, die Studie vorzeitig nach acht Jahren abubrechen und die amerikanische Diabetes-Gesellschaft und die Food and Drug Administration zu der Empfehlung, jegliches orales Antidiabetikum erst dann zu verschreiben, wenn der Patient nicht gewillt ist, sich mit Insulin behandeln zu lassen oder eine solche Behandlung nicht möglich ist. Auf Grund der unabsehbaren Konsequenzen dieser Empfehlung wurde diese Studie in den USA und in anderen Ländern sorgfältig analysiert (8, 9, 10, 11).

Die wohl wichtigsten Einwände gegen diese Studie seien hier nochmals zusammengefaßt (7):

1.) Es entspricht nicht ärztlichem Vorgehen und schafft zudem ungleiche Prüfungsbedingungen, wenn Patienten ungeachtet des Schweregrades des Diabetes mellitus nach dem sogenannten Randomisierungsprinzip verschiedenen Gruppen zugeteilt werden, an denen Medikamente mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus und verschiedener Wirkungsstärke geprüft werden.

2.) Bei der Auswahl der Patienten wurde u.a. darauf geachtet, daß die Diagnose eines Diabetes mellitus innerhalb des Jahres vor Studienbeginn gestellt wurde. Da jedoch zu diesem Zeitpunkt bei der Placebogruppe schon in 14 % der Fälle und bei der Tolbutamidgruppe in 18 % der Fälle eine Retinopathia diabetica bestand, ist anzunehmen, daß der Diabetes bei diesen Patienten schon seit längerer Zeit bestand und unbehandelt geblieben war. Auch waren in der Tolbutamidgruppe etliche Patienten, die mit Diät allein hätten behandelt

werden können und bei denen die tägliche Gabe von 1,5 g Tolbutamid eine laufende Gegenregulation herausforderte, deren nachteilige Wirkung auf das Gefäßsystem bekannt ist.

3.) Unberücksichtigt blieben bei dem Randomisierungsverfahren wichtige Risikofaktoren, wie z.B. das Rauchen.

4.) Die Statistik der Todesursachen ist unbefriedigend. Da wesentlich mehr Verstorbene der Tolbutamidgruppe obduziert wurden, war die Möglichkeit, kardiovaskuläre Todesursachen festzustellen, in dieser Gruppe wesentlich höher als in den anderen Gruppen. Auch ist unverständlich, daß rheumatische Herzfehler und Lungenembolien als kardiovaskuläre Todesursachen bezeichnet wurden. Bei einer Weiterführung der Studie hätte sich höchstwahrscheinlich eine nur vorübergehende signifikante Erhöhung der Todesfälle in der Tolbutamidgruppe gezeigt, wie es interessanterweise schon drei Jahre nach Beginn der Studie bei einer der beiden Insulingruppen der Fall gewesen war, ohne daß diese Gruppe aus der Studie eliminiert wurde.

Die Diabetes-Gesellschaften aus aller Welt kamen nach eingehender Auseinandersetzung mit den Ergebnissen der amerikanischen Studie zu der Schlußfolgerung, daß für die Befolgung der amerikanischen Empfehlung hinsichtlich der oralen Diabetestherapie keine Veranlassung besteht, zumal andere retrospektive Studien ein anderslautendes Resultat erbracht hatten (2, 12, 4).

Die Therapie sollte weiterhin in der bisherigen Reihenfolge eingehalten werden - als erstes Diät allein, dann Diät und orale Antidiabetika, letztlich Diät und Insulin.

Die vorliegenden Ergebnisse der amerikanischen Studie sollten jedoch dazu Anlaß geben, weitere Untersuchungen zu veranlassen und durchzuführen, unter Berücksichtigung aller Ansprüche von wissenschaftlicher, statistischer und ärztlicher Seite (5, 14, 13).

E) Zusammenfassung

Wenn man die weite Verbreitung der oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ betrachtet, ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen, besonders von solchen schwererer Art, sehr gering. Vor allem sind klinisch relevante Nebenreaktionen bei den Präparaten der zweiten Generation wie Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid und Gliquidon kaum beschrieben worden. Einerseits kann dies zusammenhängen mit der noch relativ geringen Beobachtungszeit, andererseits ist bei diesen Präparaten schon in Milligrammdosen ein ausreichender blutzuckersenkender Effekt feststellbar. Der zweite Punkt dürfte auch dafür ausschlaggebend sein, daß Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen-Darm-Traktes seltener auftreten als bei den Präparaten der ersten Generation, die immerhin in einer 100- bis 1000fach höheren Dosierung gegeben werden müssen, um annähernd den gleichen Wirkungsgrad zu erreichen.

Da die Wirkungsstärke der einzelnen Sulfonylharnstoffe von Tolbutamid, Glycodiazin über Carbutamid, Chlorpropamid, Glibornurid, Glisoxepid, Gliquidon nach Glibenclamid zunimmt, kann bei genauer Indikationsstellung neben den diätetischen Verordnungen und der eventuellen zusätzlichen Gabe von Biguaniden eine individuell

angepaßte Therapie eingeleitet und durchgeführt werden. Auch lassen sich dann Reaktionen im Sinne von Hypoglykämien nahezu völlig vermeiden.

Für die Vermutung, daß auch bei einer lege artis durchgeführten Sulfonylharnstofftherapie kardiovaskuläre Schäden auftreten, bestehen derzeit keine Überwiegenden Anhaltspunkte.

Literaturverzeichnis

Chemie und Toxikologie

- 1) Balodimos, C.M., A. Marble, J.H. Rippey,
M.A. Legg, J. Kuwabara, R.E. Gleason:
Pathological findings after long-term
sulfonylurea therapy
Diabetes 17 (1968) 503
- 2) Gerstenberg, E., A. Hasselblatt, G. Schmidt:
Wirkung hoher Dosen des oralen Antidiabeticums
D 860 auf neuromotorische Funktionen,
besonders des Rückenmarks
Arch. exper., Path. u. Pharm. Bd. 231
S. 407318 (1957)
- 3) Haller, H., E. Strauzenberg:
Orale Diabetestherapie
Thieme, Leipzig (1966)
- 4) Hebold, G., J. Scholz, E. Schütz, H. Czerwek,
T. Sakaguchi, R. Brunk, H. Nothdurft,
H. Kiel, C. Baeder, F. Hartig:
Experimental investigations of the new
sulfonylurea derivate Glibenclamide (HB 419)
Horm. metab. Res. Suppl. 1 (1969) 1
- 5) Hebold, G., J. Scholz, E. Schütz, H. Czerwek,
R. Brunk:
Verträglichkeitsprüfung von HB 419
im Tierversuch
Arzneimittel-Forschung 19 (1969) 1404
- 6) Kracht, J., C. v. Holt, L. v. Holt:
Morphologische Befunde zur Wirkungsweise
oralen Antidiabetika
Endokrinologie 34 (1957) 129
- 7) Lorch, E., K.F. Gey, F. Bigler, J. Rieder,
G. Rentsch, K. Schäfer, H. Hummler:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit
Glibornurid (Ro 6 - 4563), einem neuen
hochwirksamen Antidiabetikum
P. 359 - 362 in "II. Internat. Donau-Symposion"
Budapest 1971
Verlag Wien. Med. Akademie

- 8) De Meyer, R., M. Isaac-Mathy:
A propos de l'action thératogène d'un
sulfamide hypoglycémiant (N-sulfanilil-N-
butylurée BZ 55)
Ann. Endocr. (Paris) 19 (1958) 167
- 9) Pfeiffer, E.F., K. Schöffling, H. Ditschuneit:
Der Wirkungsmechanismus der oralen Anti-
diabetica
Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. 1,
hrsg. v. E.F. Pfeiffer Lehmann, München 1969
- 10) Puls, W., W. Losert, D. Tettenborn, P. Gunzel:
Zur Pharmakologie und Toxikologie von
Pro-Diaban^R in: Pro-Diaban^R (Glisoxepid)
Bericht über ein Symposium in Berlin
7. - 8.12.1973
Schattauer 1974
- 11) Sirek, A., O.V. Sirek, Ch.H. Best:
The Toxic Effect of Carbutamide (BZ 55)
in Diabetic Dogs
Diabetes 6 (1957) No. 2 p. 151 - 153
- 12) Smithberg, M., M.N. Runner:
Teratogenic Effects of Hypoglycemic Treatments
in Inbred Strains of Mice
Amer. J. Anat. 113 (1963) p. 479
- 13) Smithberg, M.:
Teratogenic Effects of Some Hypoglycemic
Agents in Mice
Minn. Med. Bul. 33 (1961) p. 62 - 72
- 14) Smithberg, M.:
Teratogenic Effects of Tolbutamide on the
Early Development of the Fish, *Oryzias latipes*
Amer. J. Anat. 111 (1962) p. 205

Klinik der Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe

I. Gastrointestinal-Trakt

- 1) Alpert, S.:
Perforated Peptic Ulcer Complicating
Sulfonylurea Therapy
New York State Journal of Medicine July 1, 1962
- 2) Baird, R.W., J.G. Hull:
Cholestatic Jaundice from Tolbutamide
Ann. Intern. Med. 53 (1960) p. 194 - 196
- 3) Benfeldt, E., C. Ernst, R. Flügge, H. Otto:
Das Verhalten der Darmflora unter der oralen
Diabetestherapie mit BZ 55 und D 860
Med. Wschr. No. 17 (1957) S. 634 - 637
- 4) Berger, W., G.R. Constanz:
Perorale Behandlung des Diabetes mellitus
mit Medikamenten von verschiedenem
Wirkungsmechanismus
Schweiz. Med. Wschr. 97 (1967) S. 444 - 450
- 5) Bernhard, H.:
Orale Behandlung des DM mit 2-Benzolsulfonamido-5-
(β -methoxy- α thoxy)-pyrimidin (Glycodiazin)
Arzneimittel-Forsch. 14 (1964) S. 411
- 6) Blösch, J., A. Lehnhardt:
Vorteile und Nachteile der Umstellung von
Diabetikern von Rastinon auf Diabinese
Wien. Med. Wschr. 110, 101 (1960)
- 7) Boller, R., E. Köck:
Zur peroralen Diabetestherapie
Wien. Med. Wschr. 107, 351 (1957)
- 8) Bose, B.C., R. Vijayvargiya, S. Sharma:
In Vitro Studies on the Role of Butylsulphonyl-
urea (Tolbutamide) on the Rat Liver Phosphorylase
and Phosphatase Activity
Indian J. Med. Sci. 12 (1958) p. 995
- 9) Brown, G., J. Zoidis:
Hepatic Damage During Chlorpropamide
Therapy
J.A.M.A. 170 (1959) No. 17 p. 131 - 134

- 10) Bückert, A., E. Schweda:
Therapeutic Trials with Ro 6 - 4563
in Patients with maturity-onset Diabetes
Recent hypoglycemic Sulfonylureas p. 283 - 288
Huber 1971
- 11) Büttner, H.:
Äthanolunverträglichkeit beim Menschen nach
Sulfonylharnstoffen
Dtsch. Arch. Klin. Med. 207 (1961) p. 1 - 18
- 12) Camerini-Davalos, R.:
Clinical experience with carbutamide (BZ 55)
Diabetes, N.Y. 6, 74 (1957)
- 13) Collens, W.S., G.B. Dobkin:
Cholestatic Jaundice Following Use
of Sulfonylurea Drugs
N.Y.St. J. Med. (1965) p. 907 - 909
- 14) Coltorti, M., G. Giusti, A. Ascione:
Inhibition in vivo of the hepatic
transaminase activity by tolbutamide
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 33 (1957) p. 668 - 670
- 15) Coltorti, M., G. Giusti, A. Ascione:
Sul meccanismo d'azione della tolbutamide
Azione su alcuni sistemi enzimatici del fegato
Minerva Medici 49 (1958) p. 1499
- 16) da Costa, M.:
Un cas d'anémie hypoplastique apparue chez
une diabétique, au cours du traitement par
D 860
Arch. mal. app. digest, Paris 49, 399 (1960)
- 17) Dobson, H.L., H. Guilac, J.A. Greene:
The use of chlorpropamide in brittle and
poorly controlled diabetes mellitus
Ann. N.Y. Acad. Sci. 74, 940 (1959)
- 18) Domanowsky, K., W. Limbach, W. Presser, F.J. Zapp:
Über die Nebenwirkungen der oralen Diabetes-
Therapie mit besonderer Berücksichtigung
eines Falles von schwerster allergischer
Polyneuritis
Med. Klin. 53 (1958) No. 12 p. 459 - 462
- 19) Fauvert, R.:
Hépatite cholestatique due à la carbutamide
Presse méd., Paris 71, 1287 - 1290 (1963) No. 25

- 20) Ferrero, E., G. Marioni, R. Antognetti,
F. Falchi:
Tolazamide e danno epatico
Minerva Med. 56 (1965) No. 85 p. 3609 - 3613
- 21) Fitzgerald, M.G., R. Gaddie, J.M. Malins,
D.J. O'Sullivan:
Alcohol Sensitivity in Diabetics Receiving
Chlorpropamide
Diabetes 11 (1962) No. 1 p. 40 - 43
- 22) Gelfand, M.L.:
Gastrointestinal Bleeding during
Tolbutamide Therapy
J.A.M.A. Sept. 19, 1959, p. 258 - 260
- 23) Gerok, W.:
Komplikationen bei der Langzeittherapie
mit oralen Antidiabetika
Landarzt 41 (1965) No. 21 p. 900 - 904
- 24) Golstein, M.J., A.J. Rothenberg:
Jaundice in a Patient Receiving Acetohexamide
New Engl. J. Med. 275 (1966) No. 2 p. 97 - 99
- 25) Gutsche, H., G. Boenicke:
2-Benzolsulfonamido-5-(β -methoxy-äthoxy)-
pyrimidin (Glycodiazin), ein neues orales
Antidiabeticum
Arzneimittel-Forsch. 14, 409 (1964)
- 26) Haller, H., S.E. Strauzenberg:
Orale Diabetestherapie
Thieme, Leipzig 1966
- 27) Hamff, L.H., H.A. Ferris, E.C. Evans,
H.W. Whiteman:
The Effects of Tolbutamide and Chlorpropamide
on Patients Exhibiting Jaundice as a Result
of Previous Chlorpropamide Therapy
Ann. N.Y. Acad. Sci. 74 (1959) No. 3 p. 820 - 829
- 28) Henning, N., H. Kinzlmeier, G. Zeitler,
J. Neugebauer, G. Koutsouris:
Über die Wirkung von BZ 55 und D 860
auf die Azidität und Motilität des Magens
Gastroenterology 87, 65 - 72 (1957)
- 29) Jackson, W.P.U.:
Tolbutamide (Artosin, Rastinon, D 860)
in diabetes
S. Afr. Med. J. 32, 153 (1958)

- 30) Kiesselbach, N., L. Blumenbach:
Multizentrische klinische Prüfung von
Glisoxepid (Pro-Diaban^R): Ergebnisse -
Verträglichkeit
Pro-Diaban: Bericht über ein Symposium
in Berlin 7. - 8.12.73
.Schattauer-Verlag, 1974
- 31) Kirtley, W.R.:
Occurrence of Sensitivity and Side Reactions
Following Carbutamide
Diabetes 6 (1957) No. 1 p. 72 - 73
- 32) Knick, B.:
HB 419 unter hepatologischer Langzeit-
Kontrolle
HB 419 Tegernseer Konferenz über das neue
orale Antidiabetikum HB 419 27. - 29.1.69
- 33) Kühnau, J.Jr.:
Komplikationen der Langzeit-Therapie mit
Antidiabetika
Ther. Gegenw. 105 (1966) p. 326 - 345
- 34) Landa, J.:
Ergebnisse der Leberbiopsie bei Diabetikern
vor und nach Behandlung mit HB 419
HB 419 Tegernseer Konferenz über das neue
orale Antidiabetikum HB 419 27. - 29.1.69
- 35) Lenhardt, A.:
Der heutige Stand der peroralen Diabetes-
therapie nach Erfahrungen an 3000 Diabetikern
Sitzungsbericht Ges. d. Ärzte in Wien 28.4.61
Wien. Klin. Wschr. 73 (1961) No. 41 p. 698
Ref. in Münch. Med. Wschr. 103 (1961) No. 44
p. 2177
- 36) Mach, B., R.A. Field, E.B. Taft:
Metahexamide Jaundice Report of a Case
New Engl. J. Med. 261 (1959) No. 9 p. 438 - 440
- 37) Mehnert, H.:
Vermeidbare und unvermeidbare Komplikationen
der Langzeittherapie mit Antidiabetika
Therapiewoche 18 (1968) No. 27 p. 1097 - 1101
- 38) Mehnert, H., A. Georgii:
Zur Frage der Lebertoxizität oraler Antidiabetika
Klinische Erfahrungen und tierexperimentelle
Untersuchungen
Medizinische (1959) No. 1 p. 44 - 47

- 39) Müller, R., G. Bauer, R. Schröder, S. Saito:
Zusammenfassender Bericht über die klinische
Prüfung des oralen Antidiabetikums HB 419
HB 419 Tegernseer Konferenz über das neue
orale Antidiabetikum HB 419 27. - 29.1.69
- 40) Müting, D.:
The Effect of Long-Term Treatment with
Sulfonylurea Derivatives on Protein
Metabolism in Diabetes Mellitus
Diabetes, Vol. 13, No. 1 (1964) p. 14 - 21
- 41) Östman, J., A. Grönberg:
Biverkningar vid oral diabetesbehandling med
sulfonylurea
Nordisk Med. 72 (1964) No. 47 p. 1388 - 1395
- 42) Podgany, H., R. Bressler:
Biochemical Basis of the Sulfonylurea-induced
Antabuse Syndrome
Diabetes 17 (1968) No. 11 p. 679 - 683
- 43) Polacek, M.A., E.H. Ellison:
Insulin-induced stimulation of gastric acid
secretion
J. Amer. Med. Ass. 183, 1006 (1963)
- 44) Purnell, R.:
Some observations on the mode of action
of orinase
Metabolism 5, 778 (1956)
- 45) Reichel, J., S.B. Goldberg, M. Ellenberg,
F. Schaffner:
Intrahepatic Cholestasis Following
Administration of Chlorpropamide
Amer. J. Med. 28 (1960) p. 654 - 660
- 46) Robbers, H., K.H. Brumby, K.J. Traumann:
Zur Therapie des DM mit 2-Benzolsulfonamido-5
(β -methoxy-äthoxy)-pyrimidin, Glycodiazin
Arzneimittel-Forsch. 14, 406 (1964)
- 47) Schlesinger, F.G., C. von Gastel:
Possible Aggravation of Abdominal Symptoms
by Tolbutamide in a Patient with Diabetes
and Hepatic Porphyria
Acta Medica Scandinavica, Vol. 169, fasc. 4
(1961) p. 433 - 435

- 48) Schaffner, F.:
Iatrogenic Jaundice
J.A.M.A. 174 (1960) No. 13 p. 1690 - 1695
- 49) Schmitt, W.:
Verhalten der Leberfunktionsproben und
Fermente bei verschiedenen Stadien der
Leberverfettung unter Tolbutamid-
Langzeitbehandlung
Med. Welt (1968) No. 16 p. 1060 - 1065
- 50) Schöffling, K., E.F. Pfeiffer,
H. Steigerwald, I. Bachrach, U. Becker:
Die Nebenwirkungen der langfristigen
D 860-Behandlung
Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) No. 36 p. 1537 - 1539
- 51) Siede, W.:
Die iatrogene Gelbsucht
Internist 3 (1962) No. 8 p. 446
- 52) Signorelli, S.:
Tolerance for Alcohol in Patients on
Chlorpropamide
Ann. N.Y. Acad. Sci. 74 (1959) No. 3 p. 900 - 903
- 53) Taubmann, F., P. Petropoulos:
Intrahepatic Jaundice Produced by
Chlorpropamide
N.Y.St. J. Med. 59 (1959) p. 4432 - 4434
- 54) Wahl, P.:
Die Enzymdiagnostik unter HB 419
HB 419 Tegernseer Konferenz über das neue
orale Antidiabetikum HB 419 27. - 29.1.69
- 55) Zacco, M., M. Leonardi, U. Nerini:
Inhibition of alanine transaminase by the
hypoglycemic sulfonylurea derivatives
Biochem. Appl. (Parma) 4 (1957) p. 220 - 224
- 56) Zarowitz, H., S. Newhouse:
Coproporphyrinuria with a cutaneous
Reaction Induced by Chlorpropamide
N.Y.St. J. Med. 65 (1965) p. 2385 - 2387
- 57) Zeffren, J.L., S. Sherry:
Effects of Prolonged Tolbutamide Therapy
on Hepatic Function and Serum Cholesterol
of Adult Diabetic Patients
Metabolism 6 (1957) No. 6 (Part I)
p. 504 - 508

II. Urogenital-System

- 1) Feller, J., H.J. Kupper:
Über einen Fall von schwerster allergischer
Reaktion bei der peroralen Behandlung des
Diabetes mellitus mit einem Sulfonyl-
harnstoffderivat (N_1 -sulfanilyl- N_2 -n-butyl-
carbamid)
Medizinische, Stuttgart, S. 1641 (1959)
- 2) Fine, D., H. Shedrovilzky:
Hyponatremia Due to Chlorpropamide.
A Syndrome Resembling Inappropriate
Secretion of Antidiuretic Hormone
Ann. Intern. Med. 72 (1970) No. 1 p. 83 - 87
Derwent-Referat No. 12834 K
- 3) Haslbeck, M., W. Hiedl, H. Mehnert:
Antidiabetica - Urogenitalsystem
in Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973
- 4) Jackson, W.P.K.:
Sulphonylureas in the management of human
Diabetes
in Campbell, G.D.: Oral hypoglycaemic agents,
Pharmacology and Therapeutics
Academic Press, London a. New York, 1969
- 5) Kirtley, W.R.:
Occurrence of Sensitivity and Side Reactions
Following Carbutamide
Diabetes 6 (1975) No. 1 p. 72 - 73
- 6) Kleibel, F., J. Frank:
Akute Nierenschädigung bei der peroralen
Diabetes-Behandlung
Medizinische (1958) p. 1147 - 1148
- 7) Maier, E.:
Todesfall unter peroraler Diabetes-
behandlung mit Oranil
Z. Ges. Inn. Med. 12 (1957) 567
- 8) Moore, M.J.:
Renal toxicity with nephrotic-like
edema resulting from tolbutamide
Amer. Pract. 13 (1962) p. 350 - 354
Diabetes 11 (1962) p. 443 No. 5

- 9) Östman, J., A. Grönberg:
Biverkningar vid oral diabetesbehandling
med sulfonylurea
Nordisk Med. 72 (1964) No. 47 p. 1388 - 1395
- 10) Schnall, Ch., J.S. Wiener:
Nephrose während einer Tolbutamid-Behandlung
J.A.M.A. 167 (1958) No. 2 p. 214
- 11) Webster, B.R., J. Bain:
The Antidiuretic Effect and Complications
of Chlorpropamide Therapy in Diabetes
Insipidus
Clin. Res. 17 (1969) No. 4 p. 641
Derwent-Referat No. 06345 K
- 12) Weissmann, P.N., L. Shenkman,
R.J. Gregerman:
Hyponatremia due to Chlorpropamide
Clin. Res. 17 (1969) No. 4 p. 623
Derwent-Referat No. 05316 K

III. Nervensystem

- 1) Achelis, J.D., K. Hardebeck:
Über eine blutzuckersenkende Substanz
Metabolism 16 (1967) 204
- 2) Bartelheimer, H.:
Letal verlaufende Encephalomyelitis post
oder propter N_1 -sulfonilyl- N_2 -n-butyl-
carbamid - Therapie eines Diabetes?
Ärzt. Wschr. 12, 283 (1957)
- 3) Daweke, H.:
Diabetische Polyneuritis
(Neuropathia diabetica)
aus internistischer Sicht
Med. Welt 21, 585 - 592 (1970)
- 4) Domanowsky, K., W. Simbach, W. Presser,
F.J. Zapp:
Über die Nebenwirkungen der oralen Diabetes-
therapie mit besonderer Berücksichtigung
eines Falles von schwerster allergischer
Polyneuritis
Med. Klin. 53 (1958) 439

- 5) George, C.W.:
Central Scotomata Due to Chlorpropamide
(Diabinese)
Arch. Ophthalm. 69 (1963) p. 773
- 6) Gerok, W.:
Komplikationen bei der Langzeittherapie
mit oralen Antidiabetika
Landarzt 41 (1965) No. 21 p. 900 - 904
- 7) Givner, I.:
Centrocecal Scotomas Due to Chlorpropamide
Arch. Ophthalm. 66 (1961) p. 64
- 8) Ince, W.E.:
A Case of peripheral neuropathy
following chlorpropamide
Brit. J. Clin. Pract. 16 (1962) No. 9 p. 607 - 608
- 9) Kiesselbach, N., L. Blumenbach:
Multizentrische klinische Prüfung von
Glisoxepid (Pro-Diaban^R): Ergebnisse -
Verträglichkeit
in Pro-Diaban, Bericht über ein Symposium
in Berlin 7. - 8.12.73
Schattauer Verlag 1974
- 10) Knick, B.:
Nebenwirkungen der antidiabetischen Therapie
Phys. Med. Rehab. 8 (1967) 129
- 11) Kühnau, J.Jr.:
Komplikationen der Langzeit-Therapie
mit Antidiabetika
Ther. Gegenw. 105 (1966) p. 326 - 345
- 12) Leopold, I.H.:
Ocular Complications of Drugs - Visual Changes
J.A.M.A. 205 (1968) No. 9 p. 85 - 87
- 13) Maier, E.:
Todesfall unter peroraler Diabetesbehandlung
mit Oranil
Z. Inn. Med., Leipzig, 12, 567 (1957)
- 14) Östman, J., A. Grönberg:
Biverkningar vid oral diabetesbehandling
med sulfonylurea
Nordisk Med. 72 (1964) No. 47 p. 1388 - 1395

- 15) Purtscher, E.:
Erkrankungen des Sehnerven im Verlauf
einer peroralen Diabetesbehandlung
Wien. Klin. Wschr. 69, 340 (1967)
- 16) Walker, J.B.:
Chlorpropamide
Lancet (1958) II, 641

IV. Endokrines System

- 1) Antila, V.:
Effect of Oral Antidiabetic Agents on
the Activity of the Thyroid
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 35, 277 - 280 (1957)
- 2) Antila, V., A.N. Kunsisto, G. Härtel:
Über die Wirkung des peroralen Antidiabeticums
N-[4-Methyl-Benzolsulfonyl]-N'-Butylharnstoff
auf Schilddrüsenfunktion u. Serumkolesterin
der Ratte
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 35, 272 - 276 (1957)
- 3) Bartelheimer, H.:
Endokrine und Stoffwechselkrankheiten
vom Standpunkt des Gutachters
Barth, München 1959
- 4) Bauer, H.G.:
Severe and prolonged hypoglycemic shock
during sulfonylurea treatment
Metabolism 14 (1964) 220
- 5) Berger, W.:
Komplikationen der Sulfonylharnstofftherapie
Schweiz. Med. Wschr. 95 (1965) 1243
- 6) Beyer, J., K. Schöffling:
Clinical experience with glibenclamide
in 300 diabetics
Postgrad. Med. J. 46, Suppl. (1970) 78
- 7) Blumenbach, L., W. Kiesselbach, J. Lehnert:
Multizentrische klinische Prüfung von
Glisoxepid (Pro-Diaban^R): Ergebnisse -
Wirksamkeit
in Pro-Diaban, Bericht über ein Symposium
in Berlin 7. - 8.12.73
Schattauer Verlag 1974

- 8) Brown, G., D.H. Salomon:
Effects of tolbutamide and carbutamide
on thyroid function
Metabolism 5, 813 (1956)
- 9) Cheema, A.M., A.J. Matty, M.R. Bromage:
Antithyroid effect of Glibenclamide on
the rat and mouse
Postgrad. Med. J. 46 Suppl. (1970) 24
- 10) Codaccioni, J.-L., Ph. Rubin, A. Mattei,
Ph. Vague:
Quatre hypoglycémies graves dont une
mortelle au cours du traitement par
glibenclamide
Diabète (Le Raincy) 19 (1971) 37
- 11) Corsini G., B. Cerri, C. Ginutini:
La funzione tiroidea nei diabetici trattati
con sulfonilurea
Arch. E. Maragliano di Pat. e. Clin.
Vol. 14 No. 5 Parte I (1958)
- 12) Cushman, P., J.J. Dubois, E. Dwyer,
J.L. Izzo:
Protracted tolbutamide hypoglycemia
Amer. J. Med. 35 (1963) 196
- 13) Deuil, R., P. Guinet, M. Linquette,
J. Mirouze, P. Rambert, J. Stahl:
Prüfung von HB 419 in Frankreich
HB 419 Tegernseer Konferenz über das neue
orale Antidiabetikum HB 419 27. - 29.1.69
- 14) Dubach, V.C., A. Bückert, J. Raaflaub:
Einfluß von Sulfonamiden auf die blutzucker-
senkende Wirkung oraler Antidiabetika
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966) 1483
- 15) Ewald, W., H.M. Hartmann, E. Haupt, W. Kunkel,
M. Neubauer, K.M. Bartelt, J. Beyer,
U. Cordes, F. Schulz, K. Schöffling:
Klinische Erfahrungen bei der Langzeit-
behandlung des Erwachsenen-Diabetes mit
Glibornurid (RO - 6 - 4563)
Med. Klin. 68: 12, 376 - 385 (1973)
- 16) Gardner, P., Ch.J. Geodner, I.T. Dawling:
Severe hypoglycemia in elderly patients
receiving therapeutic dosis of tolbutamide
J. Amer. Med. Ass. 186 (1963) 991

- 17) Gerok, W.:
Komplikationen bei der Langzeittherapie
mit oralen Antidiabetika
Landarzt 41, Heft 21 (1965)
- 18) Gottesbüren, H., H. Gerdes, K.P. Littmann,
G.A. Martini:
Severe Hypoglycemia after Glibenclamide
Lancet 1970/II, 576
- 19) Hamwi, G.J., T.G. Skillman, F.A. Kruger,
L.R. Freedy:
The Effects of Chlorpropamide on Endocrine
Function in Patients with Diabetes Mellitus
and its Effects in other Endocrine Disorders
Ann. N.Y. Acad. Sci. 74 (1959) No. 3 p. 1003 - 1011
- 20) Hunton, R.B., M.V. Wells, E.W. Skipper:
Hypothyroidism in Diabetics Treated with
Sulphonylurea
Lancet (1965/II) No. 7410 p. 449 - 451
- 21) Kirtley, W.R.:
Occurrence of Sensitivity and Side
Reactions Following Carbutamide
Diabetes 6 (1957) No. 1 p. 72 - 73
- 22) Krall, L.P.:
A critical appraisal of the new sulfonylurea
HB 419 (Glibenclamide)
Horm. Metab. Res. 1 (1969) Suppl., S. 85
- 23) Kühnau, J.:
Komplikationen der Langzeit-Therapie
mit Antidiabetika
Ther. Gegenw. 105 (1966) S. 326
- 24) Kullavanijaya, P.:
Recovery from overdose with Glibenclamide
Brit. Med. J. 4 (1970) 53
- 25) Kunsisto, A.N., V. Antila, A. Telkkä:
Effect of N₂-n-Butylurea on the rat-thyroid
Nature 179, 2822 (1957)
- 26) Lenhardt, A.:
Der heutige Stand der peroralen Diabetes-
therapie nach Erfahrungen an 3000 Diabetikern
Wien. Klin. Wschr. 73 (1961) No. 41 p. 698 - 702
- 27) Mamon, H.:
Myxoedème après traitement par les
sulfomides antidiabétiques
Sem. hôp., Paris 25, 1044 (1957)

- 28) Marble, A.:
Hypoglycemia due to insulin
The Treatment of diabetes mellitus
hsg. von E.P. Joslin, Lea v. Febinger,
Philadelphia 1959
- 29) McGavack, T.H., W. Seegers, H. Haar, V. Erk:
The Influence of Carbutamide on Thyroid
Function in Older Men and Women with
Diabetes Mellitus
Diabetes 6 (1957) No. 1 p. 80 - 82
- 30) McGavack, T.H.:
Thyroid function of diabetic patients
as influenced by the sulfonylureas
Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 268 (1957)
- 31) McKendry, J.B.R.:
Fatal hypoglycemic coma from the use
of tolbutamide (Orinase)
Cand. Med. Ass. J. 76 (1957) 572
- 32) Mehnert, H.:
Differentialtherapie mit oralen Antidiabetika
Internist 12 (1971) 468
- 33) Montenero, P.:
Über einen während Tolbutamid-Behandlung
aufgetretenen Fall von Myxödem
Medizinische (1957) No. 44 p. 1622
- 34) Müller, R., G. Bauer, R. Schröder, S. Saito:
Summery report of clinical investigation
of the oral antidiabetic drug HB 419
Horm. Metab. Res., Suppl. 1 (1969) 1
- 35) O'Donovan, C.J.:
Analysis of long-term experience with
tolbutamid (Orinase) in the management
of diabetes
Curr. Ther. Res. 1 (1959) 69
- 36) Östman, J., A. Grönberg:
Biverkningar vid oral diabetesbehandling
med sulfonylurea
Nordisk Med. 72 (1964) No. 47 p. 1388 - 1395
- 37) Portioli, I., F. Rochi:
Sulphonylureas and Hypothyroidism
Lancet (1969/I) No. 7596 p. 681
Derwent-Referat No. 13624 J

- 38) Roberts, H.J.:
Diabetogenic Hyperinsulinism: Pathogenesis
and Implications of Sulfonylurea Induced
Hypothyroidism
J. Am. Geriat. Soc. 15 (1967) No. 7 p. 674 - 677
Derwent-Referat No. 21480 G
- 39) Scharf, J. O. Better, J. Hemli, D. Barzilai:
Tolbutamide and Hypothyroidism
Lancet (1968/I) No. 7536 p. 250 - 251
Derwent-Referat No. 08746 H
- 40) Schless, G.L.:
Hypothyroidism Secondary to Tolbutamide
J.A.M.A. 195 (1966) No. 12 p. 197
- 41) Schless, G.L., Ch.T. Lee:
Oral Hypoglycemic Therapy and Associated
Hypothyroidism
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148 (1968) No. 3 p. 819
- 42) Schulz, E., H. Börner:
Suizide mittels oraler Antidiabetika
(Sulfonylharnstoffe)
Münch. Med. Wschr. 108 (1966) 961
- 43) Schwartz, J.F.:
Tolbutamide induced hypoglycemia
in Parkinson's disease
J. Amer. Med. Ass. 176 (1961) 106
- 44) Skinner, H.S., R.L. Hayes, S.R. Hill:
Studies on the use of chlorpropamide
in patients with diabetes mellitus
Ann. N.Y. Acad. Sci. 74 (1959) p. 830 - 844
- 45) Yonet, H.M., H.S. Balard:
Severe prolonged hypoglycemic coma
N.Y.St. J. Med. 61 (1961) 1939

V. Gravidität und teratogene Wirkung

- 1) Campbell, G.D.:
Chlorpropamide and Foetal Damage
Brit. Med. J. (1963/I) p. 59 - 60
- 2) Campbell, G.D.:
Possible teratogenic effect of tolbutamide
in pregnancy
Lancet 1 (1961) No. 7182 p. 891

- 3) Ghanem, M.H.:
Possible teratogenic effect of tolbutamide
in the pregnant prediabetic
Lancet 1 (1961) No. 7188 p. 1227
- 4) Ghanem, M.H.:
Pregnancy, diabetes and chemotherapy
Chemotherapia 2, 342 (1961)
- 5) Haller, H., S.E. Strauzenberg:
Orale Diabetestherapie
Thieme, Leipzig (1966)
- 6) Jackson, W.P.K.:
Sulphonylureas in the management of
human Diabetes
in Campbell, G.D.: Oral hypoglycaemic
agents, Pharmacology and Therapeutics
Academic Press, London u. New York (1969)
- 7) Larsson, Y., G. Sterky:
Possible Teratogenic Effect of Tolbutamide
in a Pregnant Prediabetic
Lancet (1960/II) p. 1424 - 1426
- 8) Lass, A.:
Gefahren der oralen Diabetestherapie
während der Schwangerschaft
Geburtsh. Frauenheilk. 18 (1958) No. 9
p. 1167 - 1171
- 9) De Meyer, R.:
Teratogenic Effects of Sulfonylurea
Derivatives 2-Deoxyglucose and Sodium Fluoro-
Acetate in the Rats
4^e Congrès de la Fédération Internationale
du Diabète 10. - 14.7.61 in Genève
Vol. 1 p. 401 - 403
- 10) Miller, D.I.:
Tolbutamid in der Schwangerschaft
Brook Lodge Conference 26. - 27.2.62
Kalamazoo/Mich., USA
- 11) Sterne, J.:
Antidiabetic drugs and teratogenicity
Lancet 1 (1963) No. 7291 p. 1165

VI. Haut

- 1) Bakker, P.G.:
Alopecia totalis
Ned. Tijdschr. Geneesk. 110 (1966)
No. 39 p. 1734
Derwent-Referat No. 33352 F
- 2) Bartelheimer, H.:
Letal verlaufende Encephalomyelitis
post oder propter N₁-Sulfanilyl-N₂-n-
butyl-carbamid - Therapie eines Diabetes?
Ärztl. Wschr. 12, 283 (1957)
- 3) Bertram, F., E. Bendfeldt, H. Otto:
Über ein wirksames perorales Antidiabeticum
(BZ 55)
Dtsch. Med. Wschr. 80, 1455 (1955)
- 4) Beurey, J., P. Jeandidier, A. Bermont:
Les complications dermatologiques des
traitements antidiabétiques
Ann. Derm. Syph. (Paris) 93 (1966) No. 1 p. 13
- 5) Biró, I., E. Kékes:
Tolbutamide Dermatitis. Bucarban Dermatitis
Orvostovábbképző Int. III Belosztál. Közl.
Orv. Hetil. (1969) 100/17 p. 624 - 626
Excerpta Medica 14 (1960) No. 7 p. 964
- 6) Burckhardt, W., K. Schwarz-Speck,
M. Schwarz-Speck:
Photoallergische Ekzeme durch Nadisan
Schweiz. Med. Wschr. (1957) No. 28 p. 954 - 956
- 7) Cohen, P., F.H. Gardner:
Sulfonamide Reactions in Systemic Lupus
Erythematosus
J. Am. Med. Ass. 197 (1966) No. 10 p. 818 - 819
Derwent-Referat No. 32195 F
- 8) Dinsdale, R.C.W., T.P. Omerod, A.E. Walker:
Lichenoid Eruption Due to Chlorpropamide
Brit. Med. J. (1968/I) p. 100
- 9) Domanowsky, K., W. Limbach, W. Presser,
F.J. Zapp:
Über die Nebenwirkungen der oralen Diabetes-
Therapie mit besonderer Berücksichtigung
eines Falles von schwerster allergischer
Polyneuritis
Med. Klin. 53 (1958) No. 12 p. 459 - 462

- 10) Einhorn, S., E.L. Rothfeld, J. Goldman,
H.H. Goldberg:
Severe Chlorpropamide Toxicity
J. Amer. Med. Assoc. 172 (1960) p. 54 - 56
- 11) Gerok, W.:
Komplikationen bei der Langzeittherapie
mit oralen Antidiabetika
Landarzt 41 (1965) No. 21 p. 900 - 904
- 12) Haller, H., S.E. Strauzenberg:
Orale Diabetestherapie
Thieme Edition, Leipzig 1966
- 13) Haunz, E.A., W.E. Cornatzer, M. Luper,
G. Forks:
Liver Function on Chlorpropamide Therapy
Five Year Clinical Study of 181 Patients
J.A.M.A. 188 (1964) No. 3 p. 237 - 240
- 14) Haynes, W.S.:
Purpura after Chlorpropamide
Brit. Med. J. (1959/II) p. 1403
- 15) Hitselberger, J.F., R.P. Fosnaugh:
Photosensitivity Due to Chlorpropamide
J.A.M.A. 180 (1962) No. 1 p. 62 - 63
- 16) Ippen, H.:
Lichtbeeinflusste Arzneimittel-Nebenwirkungen
an der Haut
Dtsch. Med. Wschr. 87 (1962) No. 10 p. 480
- 17) Ivanyi, J.:
Erfahrungen, Probleme und Aufgaben auf dem
Gebiete der Diabetiker-Betreuung
Dtsch. Med. J. 17 (1967) No. 23 p. 703 - 708
Derwent-Referat No. 02165 G
- 18) Jung, H.-D., K.H. Micheels:
Allergotoxische Komplikationen am Haut-
organ durch orale Antidiabetika
Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) No. 33 p. 1464 - 1467
- 19) Kiesselbach, N., L. Blumenbach:
Multizentrische klinische Prüfung von
Glisoxepid (Pro-Diaban^R): Ergebnisse -
Verträglichkeit
Pro-Diaban Bericht über Symposium
in Berlin 7. - 8.12.73
Schattauer Verlag, 1974

- 20) Kimmig, J.:
Hautmanifestationen bei Arzneimittel-
allergie
Internist 3 (1962) No. 12 p. 697
- 21) Kirtley, W.R.:
Occurrence of Sensitivity and Side
Reactions Following Carbutamide
Diabetes 6 (1957) No. 1 p. 72 - 73
- 22) Kleinsorge, H.:
Allergische Reaktionen durch orale
Diabetes-Therapeutica
Allergie u. Asthma 3 (1957) No. 3 p. 181
- 23) Kresbach, H.:
Zur Kenntnis der Arzneimittelalexantheme
durch orale Antidiabetika
Dermat. Wschr. 140 (1959) No. 40 p. 1091 - 1096
- 24) Mehnert, H.:
Vermeidbare und unvermeidbare Komplikationen
der Langzeittherapie mit Antidiabetika
Therapiewoche 18 (1968) No. 27 p. 1097 - 1101
- 25) Müller, R., G. Bauer, R. Schröder, S. Saito:
Zusammenfassender Bericht über die klinische
Prüfung des oralen Antidiabeticums HB 419
HB 419 Tegernseer Konferenz über das neue
orale Antidiabetikum HB 419 27. - 29.1.69
- 26) Östman, J., A. Grönberg:
Biverkningar vid oral diabetesbehandling
med sulfonylurea
Nordisk Med. 72 (1964) No. 47 p. 1388 - 1395
- 27) Pense, G.:
Ein Jahr oraler Diabetestherapie mit Oranil
Z. Ärztl. Fortbild. 52, 230 (1958)
- 28) Rook, A., R.H. Champion:
Porphyria cutanea tarda and diabetes
Brit. Med. J. S. 860 (1960)
- 29) Schreus, H.Th., H. Ippen:
Photoallergie, hervorgerufen durch ein
orales Antidiabetikum
Dtsch. Med. Wschr. 83 (1958) No. 3 p. 98 - 100

- 30) Sönnichsen, N., U. Randow:
Antigen-Antikörperreaktion nach Oranil
unter dem Bilde eines purpurischen
Exanthems mit beginnender Epidermolysis
(LYELL)
Zschr. Haut.-Geschl.Krkh. 38 (1965) p. 377 - 381
- 31) Sterne, J.:
L'action hypoglycémiante de la N-N-diméthyl-
guanidine
Thérapie 13, 650 (1958)
- 32) Sterzing, L.:
Über eine generalisierte epidermolytische
Reaktion bei der Behandlung des Diabetes
mellitus mit BZ 55
Dtsch. Med. Wschr. 83 (1958) No. 3 p. 100 - 102
- 33) Thiers, H., J. Fayolle, D. Colomb,
C. Picot, L. Descos:
Rezidivierendes Scharlach-ähnliches Erythem
mit gleichzeitiger Mikro-Hämaturie durch
Glucidoral
Lyon méd. 212 (1964) p. 1600
- 34) Tullett, G.L.:
Fatal Case of Toxic Erythema after
Chlorpropamide (Diabinese)
Brit. Med. J. (1966/I) p. 148
- 35) Vánkos, J., A. Gerö:
Photodermatose, hervorgerufen durch
Sulfanilylbutylharnstoff
Medizinische (1959) No. 23 p. 1115 - 1118
- 36) Walker, G.:
Clinical experience with tolbutamide
Brit. Med. J. II, 323 (1957)
- 37) Walther, H.:
Toxikodermien. Literaturübersicht und
Mitteilung eigener Beobachtungen
Hautarzt 11 (1960) No. 7 p. 289 - 292
- 38) Yaffee, H.S.:
Stevens-Johnsons-Syndrom, durch
Chlorpropamid verursacht (ein Fall)
Arch. Derm. 82 (1960) No. 4 p. 636
Ref. Derm. Wschr. 146 (1962) No. 31 p. 129

VII. Hämatopoetisches System

- 1) Aarseth, S., H. Willumsen:
Pancytopeni og Agranulocytose efter
Carbutamid ved Diabetes
Nordisk Med. 59 (1958) p. 564 - 565
- 2) Bell, R.J.M.:
Pulmonary Infiltration with Eosinophils
Caused by Chlorpropamide
Lancet (1964/I) p. 1249 - 1250
- 3) Bertoye, A., J.-P. Garin, P. Monier,
J.-L. Bertrand, J.-L. Vanzelle, J.-P. Dechaume:
A Propos d'un cas d'aplasie médullaire
après traitement par la carbutamide
Lyon méd. 216 (1966) No. 52 p. 1549
- 4) Blösch, J., R.P. Königstein, P. Lackner,
A. Lenhardt, G. Mähr:
Hämatologische Beobachtungen bei Dauer-
behandlung von Diabetikern mit Sulfonyl-
harnstoffpräparaten
Proc. Congr. European Soc. Haematol.
8 Pt. 1 (1961)
- 5) Brod, R.C.:
Blood dyscrasias associated with
tolbutamide therapy
J.A.M.A. 171 (1959) No. 3 p. 296
- 6) Chapman, I., W.H. Cheung:
Pancytopenia Associated with Tolbutamide
Therapy
J.A.M.A. 186 (1963) No. 6 p. 595 - 596
- 7) Corsini, G., A. Bigalli, M. Della Santa:
Il comportamento della crisi ematica e
delle principali prove emogeniche nei
diabetici traitati con sulfoniluree
Giorn. Clin. Med. Vol. 40, Fasc. 2 (1959)
- 8) da Costa, B.:
Auftreten einer hypoplastischen Anämie bei
einem Diabetiker während einer Behandlung
mit Tolbutamid
Arch. Mal. Appar. Dig. 49 (1960) p. 399 - 405
Ref.: Kongr. Zbl. ges. Inn. Med. 216 (1960)
No. 3 p. 246
Dtsch. Med. Wschr. 85 (1960) No. 48 p. 2122

- 9) Dangaumeau, J.:
Le risque hematologique an cours de la
therapeutique par les sulfonamides
hypoglycémians
Thèse Méd., Bordeaux, No. 170 (1963)
- 10) Field, J.B., D.D. Federman:
Sudden Death in a Diabetic Subject During
Treatment with BZ-55 (Carbutamide)
Diabetes 6 (1957) No. 1 p. 67 - 70
- 11) FitzPatrick, W.J.:
Thrombocytopenia Occurring During
Chlorpropamide Therapy
Diabetes 12 (1963) No. 5 p. 457 - 458
- 12) Gerok, W.:
Komplikationen bei der Langzeittherapie
mit oralen Antidiabetika
Landarzt 41 (1965) No. 21 p. 900 - 904
- 13) Grace, W.J.:
Thrombocytopenia in a Patient Taking
Chlorpropamide
New Engl. J. Med. 260 (1959) No. 14 p. 711 - 712
- 14) Haynes, W.S.:
Purpura after Chlorpropamide
Brit. Med. J. (1959/II) p. 1403
- 15) Jackson, W.P.U., J.B. Herman:
Agranulocytosis caused by BZ 55
British Med. J., 2, 607 (1956)
- 16) Jakobson, Th.:
Effect of Long-Term Sulfonylurea Treatment
on the Haematopoetic System of Diabetic
Patients
Annales Medicinæ Internæ Feminae 1961:
50:83:93
- 17) Jost, F.:
Blutbildschädigungen durch die Behandlung
mit Tolbutamid
J.A.M.A. 169 (1959) No. 13 p. 1468
- 18) Kaeding, A.:
Störungen der Leukopoese nach oraler
Diabetesbehandlung
Dtsch. Gesundh.-Wes. 14 (1959) No. 8 p. 345 - 348

- 19) Karlin, H.:
Fatal Agranulocytosis Following
Chlorpropamide Treatment of Diabetes
New Engl. J. Med. 262 (1960) No. 21 p. 1076 - 1077
- 20) Kettner, W.:
Agranulozytose, Thrombocytopenie und
Cholestase als initiale Carbutamid-
nebenwirkung mit tödlichem Ausgang
Zschr. Inn. Med. Jhrg. 25 (1970) Heft 4
- 21) Kirtley, W.R.:
Occurrence of Sensitivity and Side Reactions
Following Carbutamide
Diabetes 6 (1957) No. 1 p. 72 - 73
- 22) Kühnau, J.Jr.:
Komplikationen der Langzeit-Therapie
mit Antidiabetika
Ther. Gegenw. 105 (1966) p. 326 - 345
- 23) Logue, G.L., A.E. Boyd, W.F. Rosse:
Chlorpropamide - Induced Immune
Hemolytic Anemia
The New England J. Oct. 22 (1970)
- 24) Meiler, H.:
Redul in der klinischen Prüfung
Med. Mitt. d. Schering AG, Berlin 2, 7 (1964)
- 25) Mehnert, H.:
Vermeidbare und unvermeidbare Komplikationen
der Langzeittherapie mit Antidiabetika
Therapiewoche 18 (1968) No. 27 p. 1097 - 1101
- 26) Morley, A., J. Hirsch:
A case of thrombocytopenia associated
with chlorpropamide therapy
J. Med. Aust. (1964) No. 2 p. 988 - 990
- 27) Murdoch, J. McC., C.F. Speirs, M. Mace:
Fatal Marrow Aplasia after Chlorpropamide
and Methyldopa
Lancet (1968/I) No. 7535 p. 207
Derwent-Referat No. 05818 H
- 28) Neudeck, W.:
Agranulozytose mit tödlichem Ausgang bei
Diabetesbehandlung mit Oranil
Dtsch. Gesundh.-Wes. 12 (1957) No. 43
p. 1326 - 1328

- 29) Östman, J., A. Grönberg:
Biverkningar vid oral diabetesbehandling
med sulfonylurea
Nordisk Med. 72 (1964) No. 47 p. 1388 - 1395
- 30) Olmer, J., Y. Carcassone, B. Gabriel,
P.-J. Bernard:
Erythrodémie généralisée avec agranulocytose
totale après sulfamide hypoglycémiant
Marseille Méd. 102 (1965) No. 7 - 8 p. 619
- 31) Page, O.C., R.L. Hare, J.W. Stephens,
B. Holcomb:
Toxicity of Carbutamide
Report of a Fatal Case of Bone-Marrow
Depression and Anuria
New Engl. J. Med. 256 (1957) No. 2 p. 74 - 76
- 32) Palva, I.P., O.O. Mustala:
Drug-Induced Agranulocytis, with Special
Reference to Aminophenazone
I. Adults
Acta Med. Scand. 187 (1970) No. 1 - 2
p. 109 - 115
Derwent-Referat No. 14035 K
- 33) Phemister, J.C.:
Thrombocytopenia and Leucopenia
Following Carbutamide
Brit. Med. J. Jan. 26, 1957, p. 199 - 204
- 34) Prinz, R., A. Gutschker:
Agranulozytose unter Oranilbehandlung
Zschr. ges. inn. Med. 12 (1957) No. 19
p. 905 - 907
- 35) Recker, R.R., H.E. Hynes:
Erythrozytenaplasie bei Chlorpropamid-
Therapie
Arch. Inter. Med. 123 (1969) p. 445
- 36) Schneider, H., R. Slowik, H.-W. Wache:
Monozytenleukose unter Tolbutamid-
Langzeittherapie
Zschr. Inn. Med. Jhrg. 25 (1970) Heft 2
- 37) Schöffling, K., E.F. Pfeiffer, H. Steigerwald,
I. Bachrach, U. Becker:
Die Nebenwirkungen der langfristigen
D 860-Behandlung
Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) No. 36 p. 1537 - 1539

- 38) Stein, J.H., H.E. Hamilton, R.F. Sheets:
Agranulocytosis caused by chlorpropamide
A case report with confirmation by
leukoagglutination studies
Arch. Inter. Med. 113 (1964) No. 2 p. 186 - 190
- 39) Stich, W., R. Marx, H. Ehrhart:
Hämatologie des Diabetes mellitus und
Rastinontherapie
Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) p. 1533 - 1537
- 40) Tonielli, J., R. Lucini, R. Capanna:
Contributo allo studio dell'agranulocitosi
immunologica. Su due casi di agranulocitosi
anafilattica medicamentosa da prodotto
antidiabetico
Giornale di Clin. Med. 38 (1957) No. 6 p. 917 - 924
- 41) Traissac, F.J., C. Beraud, J. Danguoumeau:
Le risque hématologique au cours du traitement
par les sulfamides hypoglycémiants
Bull. Org. mond. Santé 31 (1964) p. 95 - 100
- 42) Traissac, F.J., J. Moulinier, J. Danguoumeau,
C. Beraud:
Agranulocytose et aplasie médullaire au cours
de la thérapeutique pas les sulfamides
hypoglycémiants mise en évidence d'un
anticorps antileucocytaire
Presse méd. 73 (1965) No. 7 p. 331 - 333
- 43) Varela Fuentes, B., R. Canzani, I. Milstein:
Agranulocytose aigue, avec insuffisance
rénale aigue, létale, pendant une dermatose
provoquée par la drogue anti-diabétique
le BZ 55
Arch. Mal. App. Digestif 46 (1957)
No. 4 p. 305 - 311
- 44) Waldmann, K.:
Agranulocytose nach BZ 55
Med. Klin. 52 (1957) No. 41 p. 1794 - 1796
- 45) Wenderoth, H., F. Balzereit:
Zwei Agranulocytosefälle nach Sulfonamid-
therapie des Diabetes
Med. Klin. 53 (1958) No. 36 p. 1560 - 1561
- 46) White, L.L.R.:
Fatal Marrow Aplasia During Chlorpropamide
Therapy
Brit. Med. J. (1962/I) p. 691

VIII. Herz-Kreislauf-System

- 1) Andersson, B.:
Erfarenheter vid peroral diabetesbehandling
Svenska Läkartidn 53, 1213 (1956)
- 2) Balodimos, M.C., R.E. Gleason, R.F. Bradley,
A. Marble:
Long-Term Tolbutamide Therapy in Diabetes
In Butterfield, W.J.H., W. van Westering:
Tolbutamide after Ten years
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967,
p. 270
- 3) Barocelli, C., B. Bruni:
Osservazione clinicoeletrocardiografiche
durante la terapia del diabete con
ipoglicemizzanti orali
Minerva med. 49, 371 (1958)
- 4) Constanz, G.R.:
Is the use of sulphonylurea derivatives in
the treatment of diabetes dangerous?
Diabetologica 7 (1971) 237
- 5) Cornfield, J.:
The university diabetes program
J. Amer. Med. Ass. 217 (1971) 1676
- 6) Haller, H., E.S. Strauzenberg:
Orale Diabetestherapie
Thieme Edition, Leipzig (1966)
- 7) Haslbeck, M., W. Hiedl, H. Mehnert:
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
- 8) Herrell, W.E.:
More about hypoglycemic agents
Clin. Med. 78 (1971) 13
- 9) Jahnke, K.:
Erhöhtes Risiko durch Tablettenbehandlung
bei Zuckerkrankheit?
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1970) 1920
- 10) Leibel, B.:
An analysis of the university group diabetes
study program: Data, results and conclusions
C.M.A. Journal 105 (1971) 292

- 11) Müller, R.:
Increased risk of cardiovascular
complications with oral hypoglycemic agents
Acta diabet. lt. 7 (1970) 805
- 12) Paasikivi, J.:
Long-Term Tolbutamide Treatment after
Myocardial Infarction
Acta med. scand. 187 (Suppl. 507)
9, 1970
- 13) Schöffling, Karl:
Indikationen und Nebenwirkungen der oralen
Diabetestherapie. Referat 6.
Kongr. d. Dtsch. Diab.Ges. 13.5. - 15.5.71
Düsseldorf
- 14) Schor, S.:
The university group diabetes program
J. Amer. med. Ass. 217 (1971) 1671
- 15) Seidler, J., G. Stötter:
Drei Jahre Rastinonbehandlung
Verhandlungsbericht III. Kongreß der
Intern. Diabetes-Vereinigung
Düsseldorf 1958, S. 399
Stuttgart, Thieme 1959
- 16) UGDP - Study: The University Group Diabetes
Program. A Study of the effects of
hypoglycemic agents on vascular complications
in patients with adult - onset diabetes
Diabetes 19 (Suppl. 1 u. 2) 1970

Herrn Professor Dr. H. Mehnert danke ich
für die Überlassung des Themas und die
wohlwollende Unterstützung und Korrektur
der Arbeit.

Herrn Privat-Dozent Dr. M. Haslbeck,
Oberarzt der III. Medizinischen Abteilung
des Krankenhauses München-Schwabing,
und Frau Dr. McCraw und Fräulein Kellermann
von der Firma Hoechst danke ich für die Hilfe
bei Beschaffung der Literatur.

Lebenslauf

Eltern: Ludwig Schneider, Rechtsanwalt in München
Annemarie Schneider, geb. Liese

18. November 1946 in München geboren

1953 Eintritt in die Volksschule

1966 Reifeprüfung am Gymnasium der Armen
Schulschwestern u. lb. Frau vom Anger
in München

1966 Immatrikulation an der Karl-Rupprecht-
Universität, Heidelberg

1967 Immatrikulation an der Friedrich-Alexander-
Universität, Erlangen

1968 Naturwissenschaftliche ärztliche Vorprüfung
in Erlangen

1968 Immatrikulation an der Ludwig-Maximilian-
Universität, München

1970 Ärztliche Vorprüfung in München

1973 Staatsexamen in München bestanden

1974 Approbation als Ärztin

Verheiratet seit 1968

Geburt unserer Tochter Katja 1968

Geburt unseres Sohnes Kilian 1972

